

Postverlagsort Berlin

ARCHIV FÜR TOXIKOLOGIE

FÜHNER-WIELAND'S
SAMMLUNG VON VERGIFTUNGSFÄLLEN

UNTER MITWIRKUNG
DER DEUTSCHEN PHARMAKOLOGISCHEN GESELLSCHAFT
UND
DER DEUTSCHEN GESELLSCHAFT FÜR GERICHTLICHE
UND SOZIALE MEDIZIN

HERAUSGEGEBEN VON

B. BEHRENS
KIEL

H. OETTEL
LUDWIGSHAFEN/RH.

K. WAGNER
MAINZ

17. BAND, 2. HEFT
MIT 4 TEXTABBILDUNGEN
(ABGESCHLOSSEN AM 28. MAI 1958)



SPRINGER-VERLAG
BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG
1958

Archiv für Toxikologie

Fühner-Wielands Sammlung von Vergiftungsfällen

Begründet 1930 von H. Wieland unter Mitwirkung der Deutschen Pharmakologischen Gesellschaft. Band 1—14 unter dem Titel „Sammlung von Vergiftungsfällen“ redigiert von Band 1—4 von H. Fühner, von Band 5—15/2 von B. Behrens. Verlag F. C. W. Vogel, Leipzig-Berlin, ab Band 11 (1941) Springer, Berlin.

Archiv für Toxikologie. Fühner-Wielands Sammlung von Vergiftungsfällen erscheint nach Maßgabe des eingehenden Materials in Heften, die zu Bänden zusammengefaßt werden. Der Preis des Bandes beträgt DM 78.—.

Manuskriptsendungen sind zu richten an:

Professor Dr. B. Behrens, (24) Kiel, Hospitalstraße 20,
für Arbeiten allgemein toxikologischen Inhalts

Professor Dr. H. Oettel, (22b) Ludwigshafen/Rh., Gewerbehygienisch-
Pharmakologisches Institut der BASF,
für Arbeiten gewerbetoxikologischen Inhalts

Professor Dr. K. Wagner, (22b) Mainz, Langenbeckstraße 1,
für Arbeiten forensischen Inhalts

Es wird ausdrücklich darauf aufmerksam gemacht, daß mit der Annahme des Manuskriptes und seiner Veröffentlichung durch den Verlag das ausschließliche Verlagsrecht für alle Sprachen und Länder an den Verlag übergeht. Grundsätzlich dürfen nur Arbeiten eingereicht werden, die vorher weder im Inland noch im Ausland veröffentlicht worden sind und die auch nachträglich nicht anderweitig zu veröffentlichen der Autor sich verpflichtet.

Es ist ferner ohne ausdrückliche Genehmigung des Verlags nicht gestattet, photographische Vervielfältigungen, Mikrofilme, Mikrophote u. ä. von den Zeitschriftenheften, von einzelnen Beiträgen oder von Teilen daraus herzustellen.

Die Mitarbeiter erhalten von ihrer Arbeit zusammen 50 Sonderdrucke unentgeltlich.

Bei Arbeiten aus Instituten, Kliniken usw. ist eine Erklärung des Direktors oder eines Abteilungsleiters beizufügen, daß er mit der Publikation der Arbeit aus dem Institut bzw. der Abteilung einverstanden ist.

Wir bitten, die Hinweise auf der 3. Umschlagseite zu beachten.

Springer-Verlag

Heidelberg

Berlin W 35

Neuenheimer Landstraße 28—30

Reichpietschauer 20

Fernsprecher 27901

Fernsprecher 130131

17. Band

Inhaltsverzeichnis

2. Heft

Seite

LEHNERT, G., und W. OPPELT, Ein Beitrag zur akuten Trinitrotoluolvergiftung	73
BURGER, E., und H. BERNINGER, Zum papierchromatographischen und spektrophotometrischen Nachweis der Phenothiazinderivate unter toxikologischen Bedingungen. Mit 3 Textabbildungen	77
SCHMIDT, G., Der intravitale und postmortale Abbau von Barbitalen Mit 1 Textabbildung	93

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinn der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Köln
(Direktor: Prof. Dr. Dr. h. c. H. W. KNIPPING)

Ein Beitrag zur akuten Trinitrotoluolvergiftung

Von

G. LEHNERT und W. OPFELT

(Eingegangen am 13. Januar 1958)

Die Trinitrotoluole werden vorwiegend in der Sprengstoffindustrie verwendet, so daß Vergiftungen fast ausschließlich bei Arbeitern in Munitionsfabriken vorkommen und daher für diesen Industriezweig von besonderer arbeitsmedizinischer Bedeutung sind.

Vergiftungen mit chemisch reinem Trinitrotoluol (TNT) kommen selten vor, häufiger sind Gesundheitsschädigungen mit verunreinigtem TNT. TNT kristallisiert gelblich und schmilzt bei 84°. Die Vergiftung erfolgt hauptsächlich durch Einatmen des Staubes oder der beim Erhitzen sich entwickelnden Dämpfe. Es sind aber auch Intoxikationen nach Aufnahme von TNT durch die Haut beschrieben worden. Die Ausscheidung erfolgt größtenteils durch den Urin, teilweise aber auch durch die Lungen. Für das Ausmaß der Vergiftung spielt nicht nur die aufgenommene Menge eine Rolle, sondern es sind auch andere Faktoren maßgebend. So zeigen z. B. Blondhaarige, Rothaarige und Alkoholiker eine besondere Disposition (BALÁZS, HEUBNER und SCHWEDTKE).

Chronische und subakute Vergiftungen mit TNT sind wiederholt beobachtet worden. Das Bild dieser Intoxikationen wird subjektiv durch Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Appetitlosigkeit und Brechreiz bestimmt und äußert sich objektiv in gastroenteritischen und bronchitischen Erscheinungen, Leberschädigung mit Ikterus und eventuell Fieber. Die Giftwirkung des TNT auf die Erythrocyten ist demgegenüber relativ gering (BALÁZS; COYER; CRAWFORD; CUNNINGHAM u. LIVINGSTONE-LEARMONTH; MOESCHLIN; STEWART, WITTS, HIGGINS u. O'BRIEN; offizielle Mitteilung des "Ministry of Munitions").

Über schwere *akute Vergiftungen* ist unseres Wissens noch nicht eingehend berichtet worden. Im folgenden soll daher ein derartiger Fall mitgeteilt werden.

Über den *Hergang der Vergiftung* machte uns das zuständige Polizeirevier, und später auch der Patient, folgende Angaben: Am Abend des 24. 7. 57 habe der 14jährige Patient auf einem Gelände gespielt, wo nach dem 1. Weltkrieg die verschiedensten Kampf- und Sprengstoffe vergraben worden waren. Dort habe er ein Feuer an einem gelben „Stein“ entzündet. Es habe schwarz gequalmt und der Rauch habe einen süßlichen Geschmack gehabt. Am gleichen Abend habe die Mutter bei dem Jungen etwas bläuliche Lippen beobachtet, Beschwerden habe er nicht gehabt. Am 25. 7. 57 habe er vormittags zu Bett gelegen und sei

zunehmend cyanotischer geworden, besonders im Gesicht und an den Händen. Außerdem habe gegen Mittag eine leichte, rasch an Intensität zunehmende Benommenheit eingesetzt. Am 25.7.57 wurde der Patient gegen 16 Uhr bei uns stationär aufgenommen.

Eine Probe des angebrannten gelben „Steines“ wurde durch den Leiter unseres chemisch-klinischen Laboratoriums, Herrn Doz. Dr. Dr. GOHR, analysiert. Danach handelte es sich um aromatische Nitroverbindungen, vorwiegend jedoch um TNT.

Klinisch zeigte der 14jährige, rotblonde Junge bei der Einlieferung Schnappatmung und war bei Anwendung starker äußerer Reize etwas ansprechbar. Er war dabei zeitlich und örtlich desorientiert. Der Patient machte einen moribunden Eindruck. Zunächst bestand keine motorische Unruhe. Die Haut war insgesamt blaß und grau-grün extrem cyanotisch verfärbt, besonders an den Akren. Die sichtbaren Schleimhäute zeigten ebenfalls eine erheblich blau-grüne Cyanose. Das Gesicht war pastös. Es bestanden kein Exanthem, kein Ikterus, keine abnorme Pigmentierung und keine Lymphknotenschwellungen.

Augen: Pupillen gerundet, mittelweit und gleichweit, reagieren prompt und ausgiebig auf Licht. Cornealreflex seitengleich auslösbar. Keine Zeichen einer conjunctivalen Reizung. Fundus normal, insbesondere keine Fundusblutungen. Nase und Ohren: Äußerlich unauffällig. Mund: Starke Kieferklemme, Schleimhäute — soweit überblickbar — nicht verätzt, aber intensiv blau-grün cyanotisch. Ganze Mundhöhle mit bräunlichen Schleimmassen gefüllt. Rachenraum nicht zu überblicken. Hals: Keine Halsvenenstauung, keine Struma. Thorax: Symmetrisch, schnappende Atemexkursionen. Lungen: Über allen Lungenfeldern grobblasige Rasselgeräusche. Herz: Herztöne rein, Aktion regelmäßig, kein Pulsdefizit. RR 145/45 mm Hg. Abdomen: weich, an allen Stellen gut eindrückbar, keine pathologische Resistenz tastbar. Leber und Milz palpatorisch nicht vergrößert. Extremitäten: Außer Cyanose ohne Besonderheiten. Nervensystem: Muskeltonus etwas vermehrt, Bauchhautreflexe in allen Stufen gut erhältlich, PSR und ASR seitengleich und prompt auslösbar. Keine Pyramidenbahnzeichen.

Elektrokardiogramm: Steiltyp, Frequenz um 100 Schläge je Minute. Im Extremitäten-EKG kein sicherer Anhalt für eine Herzmuskelschädigung, im Brustwand-EKG rechts präcordial geringgradige Störung der intraventrikulären Erregungsausbreitung und -rückbildung.

Blut: Schokoladenbraune Farbe, 2,81 Mill. Erythro, 6,2 g-% Hämoglobin, 5200 Leuko (Eosin 1 %, N.Stab 4 %, N.Segm 71 %, Lympho 21 %, Mono 3 %; Anisocytose, zum Teil Stechapfelform, hypochrome Formen). Methämoglobin +, CO-Hämoglobin 0, Harnsäure 7,3 mg-%, Rest-N 22 mg-%, Xanthoprotein 24 E, Flockungszahl 55, Takata-Ara 0, Weltmann-Band I.—9. R. +, Bilirubin 0,18 mg-%, Gesamteiweiß 7,19 g-%. Serumelektrophorese: Albumine 56,7 %, α_1 -Globuline 4,4 %, α_2 -Globuline 9,4 %, β -Globuline 12,6 %, γ -Globuline 16,9 %. Blutsenkung 10/24 n. W.

Urin: Eiweiß 0, Urobilinogen (+), Zucker ++, Aceton 0, Sediment: Oxalate, einzelne hyaline Cylinder.

Im Vordergrund unserer *Therapie* stand die Austauschtransfusion. Innerhalb der ersten 24 Std tauschten wir 7000 cm³ Blut gegen 5200 cm³ Konservenblut und 3500 cm³ physiologische Kochsalzlösung aus. Zur

Bekämpfung der Methämoglobinämie spritzten wir Katalysin und Vitamin C in hohen Dosen intravenös. Das Atemzentrum versuchten wir mit Lobelin zu stimulieren und gaben zur Gewährleistung einer ausreichenden Sauerstoffversorgung Cytochrom c und Sauerstoff. Das Herz und den Kreislauf stützten wir mit Strophanthin und Effortil. Als Leberschutz erhielt der Patient Laevosan und Vitamin B-Komplex, als Schutz gegen ein etwaiges Lungenödem Birutan und 50%ige Traubenzuckerlösung, zur Infektionsprophylaxe Supracillin. Die später auftretende starke motorische Unruhe dämpften wir mit SEE schwach subcutan. In den folgenden Tagen erhielt der Patient noch Pancortex zur Unterstützung der Nebennierenrindenfunktion und täglich Infusionen von je 500 cm³ Konservenblut sowie intravenöse Injektionen von Kobalt-Ferlecit.

Der klinische Verlauf der Vergiftung zeigte — abweichend von den bisher beschriebenen chronischen und subakuten Formen — in erster Linie eine starke Schädigung der Erythrocyten (Methämoglobinämie) mit einer schweren Anämie. Heinzsche Innenkörperchen konnten wir in unserem Fall nicht beobachten. Unter der oben angeführten Therapie stieg die Zahl der Erythrocyten von 2,81 Mill. auf 4,34 Mill., der Hämoglobinwert von 6,2 g-% auf 13,0 g-%.

STEWART und Mitarb. beschrieben in etwa 20% der chronischen Vergiftungsfälle eine Leberschädigung mit einem Subikterus, erhöhtem Serumbilirubin sowie braunroter Verfärbung des Urins. Unter Umständen kann diese Leberschädigung in eine tödlich verlaufende akute gelbe Leberatrophie übergehen oder zu einer Lebercirrhose führen (COYER). In unserem Fall konnten wir vom 4.—9. Krankheitstag eine Vergrößerung der Leber bis maximal 2 Querfinger unterhalb des Rippenbogens nachweisen. Der Urinbefund, die Serumlabilitätsteste, die Serumelektrophorese und die Prothrombinzeit waren aber normal. Die Verlängerung des Weltmannschen Koagulationsbandes dürfte auf eine verstärkte Hämolyse zurückzuführen sein, zumal gleichzeitig eine Milzvergrößerung festgestellt werden konnte. In diesem Sinne möchten wir auch die vorübergehende Leberschwellung deuten.

Eine Nierenschädigung konnten wir mit Hilfe des Volhardschen Wasser- und Konzentrationsversuches ausschließen. Auch die wiederholte Kontrolle der Urinsedimente ergab keinen Anhalt für eine Schädigung des uropoetischen Systems. Bemerkenswert war aber eine massive Glukosurie, die nur in den ersten Tagen der Intoxikation nachgewiesen werden konnte. Wir möchten diese Glukosurie analog zur CO-Vergiftung als zentral bedingt ansehen. Ob sie allerdings als Folge einer Hypoxämie oder als spezifisch toxische Einwirkung des TNT auf das Zentralnervensystem anzusehen ist — wie sie von MOESCHLIN und WILDERMUTH für die CO-Vergiftung angenommen wird — möchten wir dahingestellt sein lassen.

Zum Ausschluß eines cerebralen O_2 -Mangelschadens wurde später eine elektroencephalographische Untersuchung durchgeführt. Es zeigte sich ein α -Rhythmus um 9 Hz/—60 μ V, der frontoparietal und temporal wechselnd ausgeprägt und mit θ -Abläufen um 5—7 Hz/—45 μ V untermischt war. Unter Hyperventilation konnte eine leichte Frequenzsenkung beobachtet werden. Insgesamt war somit das EEG altersentsprechend und ohne Zeichen einer pathologischen Funktionsstörung.

Im Elektrokardiogramm konnte bei der Kontrolle die anfangs nachgewiesene Störung der intraventrikulären Erregungsausbreitung und -rückbildung nicht mehr festgestellt werden.

Da die Vergiftung in unserem Falle nicht durch perorale Aufnahme von TNT erfolgte, stellten sich verständlicherweise keine gastroenteritischen Erscheinungen ein. Auf Grund des Herganges der Vergiftung waren die anfänglich vorhandenen bronchitischen Symptome (Rasselgeräusche) zu erwarten. Inwieweit die bei der Röntgenuntersuchung der Thoraxorgane nachgewiesene dichte Hilus- und Lungenfeldzeichnung mit der Intoxikation in Zusammenhang gebracht werden muß, läßt sich nicht sicher beurteilen.

Am 13. Krankheitstag konnten wir den Patienten in gutem Allgemeinzustand aus unserer stationären Behandlung entlassen. Außer einer Rechtsverschiebung im Weltmannschen Koagulationsband (1—10) und einer gering beschleunigten Blutsenkung bestand kein krankhafter Befund mehr.

Zusammenfassung

Es wird das Krankheitsbild einer akuten schweren Vergiftung mit Trinitrotoluoldämpfen beschrieben und in seiner Symptomatologie den subakuten und chronischen Verlaufsformen gegenübergestellt. Die Grundzüge der Behandlung dieses schweren Vergiftungsbildes werden kurz dargelegt. Der Patient konnte ohne nennenswerten Funktionsausfall bereits am 13. Krankheitstag aus der Klinikbehandlung entlassen werden.

Literatur

- BALÁZS, J.: Samml. Vergiftungsf. 10, 121 (1939). — COYER, H. A.: Industr. Med. (Chicago) 13, 230 (1944). — CRAWFORD, M. A. D.: Brit. med. J. 1954, 430. — CUNNINGHAM, B. M., and A. LIVINGSTONE-LEARMONTH: Lancet 1916 II, 261. — HEUBNER, W., u. G. SCHWEDTKE: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmac. 184, 80 (1937). — Offizielle Mitteilung des "Ministry of Munitions": Lancet 1916 II, 1021, 1026. — MOESCHLIN, S.: Klinik und Therapie der Vergiftungen. Stuttgart: Georg Thieme 1956. — MOESCHLIN, S., u. W. WILDERMUTH: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmac. 189, 414 (1941). — STEWART, A., L. J. WITTS, G. HIGGINS and O'BRIEN: Brit. J. industr. Med. 2, 74 (1945).

Dr. GERHARD LEHNERT und Dr. WOLFGANG OPPELT,
Medizinische Universitätsklinik Köln, Lindenburg

Aus dem Institut für gerichtliche Medizin der Universität Heidelberg (Direktor: Prof. Dr. B. MUELLER) und aus USAREUR, Med. Lab. (Leitung: Col. J. ERNST)
Landstuhl (Pfalz)

Zum papierchromatographischen und spektrophotometrischen Nachweis der Phenothiazinderivate unter toxikologischen Bedingungen*

Von

E. BURGER und H. BERNINGER

Mit 3 Textabbildungen

(Eingegangen am 24. Dezember 1957)

Die Phenothiazinkörper (Ph.), die ursprünglich als Antihistaminica in die Therapie eingeführt wurden, müssen auf Grund ihrer besonderen pharmakodynamischen Wirkung auf die menschliche Psyche als spezielle Arzneimittelgruppe angesehen werden. Die Ph. wirken dämpfend sowohl auf das ZNS wie auch auf das Vegetativum ein. Charakteristisch ist eine Senkung der Hirnrindenerregbarkeit mit simultaner Förderung erregungshemmender Vorgänge. Damit verbunden ist ein inhibitorischer Effekt speziell auf das psychomotorische und emotionelle Geschehen, jedoch ohne eine damit verbundene Aktivitätsabstumpfung. Daneben finden sich noch sedativ-hypnotische, antiemetische und antipyretische Wirkungen. Die Ph. steigern die Ansprechbarkeit auf dämpfend, narkotisch, analgetisch und hypnotisch wirkende Substanzen. Die subjektiv vom Patienten empfundenen Wirkungen sind eine Ruhigstellung mit Auflösung innerer Spannungen und Verschwinden von Angstzuständen, eine sog. „Harmonisierung der Persönlichkeit“ ist die Folge. Daher werden Ph. nicht nur allein in praktisch allen Zweigen der Medizin verwendet, sondern auch mehr und mehr in unkontrollierbarer Weise ohne ärztliche Verordnung teils allein, teils in Verbindung mit anderen Sedativa oder Hypnotica als sog. Tranquilizer benutzt. Hierin liegt eine besondere Gefahr, sowohl wegen der bei Ph.-Medikation möglichen Nebenwirkungen, besonders Blutdrucksenkung mit damit verbundener erhöhter Kollapsbereitschaft, als auch wegen des dem Benutzer der „Tranquilizer“ meistens nicht bekannten potenzierenden Effektes auf andere Pharmaka. Zeitungsberichten zufolge konnten BURBRIDGE und SUTHERLAND an der Universität von Californien nachweisen, daß sowohl normale Versuchspersonen wie auch Alkoholiker unter dem gemeinsamen Einfluß von Chlorpromazin und Alkohol eine wesentlich stärkere Intoxikation bei gleicher Alkoholkonzentration zeigen als mit Alkohol allein.

* Herrn Prof. Dr. B. MUELLER zum 60. Lebensjahr gewidmet.

Den Ph. ist daher eine erhöhte toxikologische Bedeutung zuzumessen. Der Zweck der vorliegenden Untersuchungen war die analytische Charakterisierung dieser Substanzen und deren Nachweis nach erfolgter Einnahme.

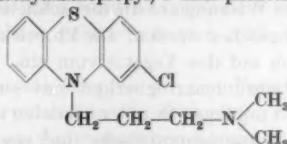
1. Eigenschaften

Unsere Untersuchungen wurden an folgenden Phenothiazinderivaten vorgenommen:

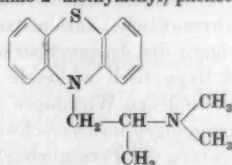
- Megaphen (= Largactil, Chlorpromazin, Propaphenin)
- Atosil (= Phenergan, Prothazin, RP 3276)
- Padisal (= Multergan, Thiazinamium)
- Dibutil (= Parsidol, Rodipal, Ethopropazin)
- Pacatal (= früher P 391)
- Latibon (= Casantin, Thiantan, Diparcol, Diäthazin, Lisergan)

Nachstehend sind die chemischen Bezeichnungen und die Strukturformeln aufgeführt:

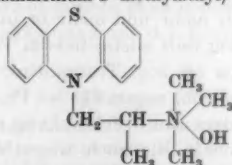
Megaphen = N-(3'-Dimethylaminopropyl)-3-chlor-phenothiazin



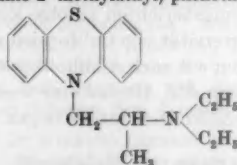
Atosil = N-(2'-Dimethylamino-2'-methyläthyl)-phenothiazin



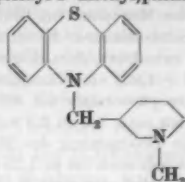
Padisal = N-(2'-Trimethylammonium-2'-methyläthyl)-phenothiazinhydroxyd



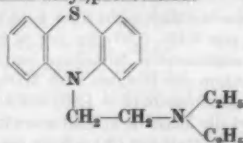
Dibutil = N-(2'-Diäthylamino-2'-methyläthyl)-phenothiazin



Pacatal = N-(1'-Methylpiperidyl-3'-methyl)phenothiazin



Latibon = N-(2'-Diäthylamino-äthyl)phenothiazin



Von den eingangs genannten Substanzen wurden die Hydrochloride, bzw. bei Padisal das Methylsulfat, aus Ampullen der Fa. Bayer (2,5%ige Lösungen) zur Herstellung der Standardlösungen benutzt. Dibutil (Bayer) stand uns nur in Tablettenform als Hydrochlorid zur Verfügung. Pacatal der Fa. Chemische Fabrik Promonta, wurde von uns gleichfalls in Ampullen als 2,5%ige Hydrochloridlösung benutzt.

Nach THIEME sind die Hydrochloride in Wasser, Chloroform und absolutem Alkohol leicht löslich, dagegen in Äther und Benzol praktisch unlöslich bzw. sehr schwer löslich. Der Geschmack ist bei Megaphen, Atosil und Latibon scharf brennend, bei Dibutil, Pacatal und Padisal ist dieser als bitter zu bezeichnen. Die Schmelzpunkte der einzelnen Hydrochloride zeigen keine allzu großen Unterschiede. Sie liegen sämtlich im Bereich zwischen 171° und 224° C. Eine Differenzierung der einzelnen Derivate mit Hilfe des Mischschmelzpunktes mit geeigneten Substanzen wie Benzanilid, ist gleichfalls durch die geringen Schmelzpunktunterschiede erschwert. Ob die von THIEME angegebene Differenzierungsmöglichkeit mittels der Schmelzpunkte der Pikrate unter toxikologischen Bedingungen durchgeführt werden kann, mußte noch nachgeprüft werden.

Im Trennungsgang nach STAS-OTTO werden die Ph., außer Padisal, in der alkalischen Ausschüttelung gefunden (THIEME). Mit den allgemeinen Alkaloidreagentien geben sie gleichfalls Fällungen. Bei der papierchromatographischen Methode des Suchtmittelnachweises nach JATZKEWITZ erscheinen die Ph. mit dem Sprühreagens Kaliumwismutjodid als ziegelrote Flecken im Bereich des Polamidon und Dolantin. SCHWERBROCK benutzte zur Unterscheidung der Ph. von den Alkaloiden ein Bedämpfen des nach JATZKEWITZ entwickelten Papierchromatogramms mit rauchender Salpetersäure. Es entsteht an der Stelle des Ph. ein rosa Fleck, der nach dem Trocknen gelb wird, aber später verschwindet. CRISTOL, CRASTES de PAULET und BOURDIOL identifizieren die bei der Papierchromatographie der Alkaloide erhaltenen Flecken von Ph. mit Hilfe der gelbgrünen Fluoreszenz unter der UV-Lampe und durch photochemische Oxydation bei Tageslicht.

Zur colorimetrischen Bestimmung der Ph. beschreiben LEACH und CRIDEMIN eine Reaktion mit Eisen(III)nitrat in Schwefelsäure. Es entsteht dabei eine Rotfärbung. DUBOST und PASCAL weisen darauf hin, daß die Ph. auf Grund ihres

Phenothiazinkerns mit Palladiumchlorid und Bromwasser Farbreaktionen zeigen. Zur quantitativen Bestimmung von Megaphen im Blut benutzen sie jedoch die Farbreaktion mit konzentrierter Schwefelsäure. Es wird dabei die Megaphenbase mit Äther aus alkalischem Milieu extrahiert, darauf wieder das Salz gebildet, das bei Zusatz von Schwefelsäure ($d = 1,83$) eine carminrote Färbung ergibt. Die Gehaltsbestimmung wird im Spektrophotometer mit Hilfe einer Eichkurve durchgeführt. Nach dieser Methode sollen noch bis zu 2,5 mg Megaphen im Liter Blut nachgewiesen werden können. Die Bestimmung des Megaphengehaltes im Harn geschieht auf analoge Weise, wobei sich noch bis zu 1,25 mg/Liter Harn bestimmen lassen. In Tierversuchen finden sie, daß nur etwa 6–8% des Medikaments mit dem Urin ausgeschieden werden. Nach oraler oder subcutaner Zufuhr war der Blutspiegel beim Tier durchschnittlich nicht über 4–6 mg Megaphen/Liter. Beim Kaninchen führten Dosen von 0,40–0,50 g/kg per os innerhalb 24–48 Std zum Tode. In einer späteren, ergänzenden Mitteilung empfehlen die Verfasser statt Schwefelsäure zur Farbreaktion das Reagens nach MARQUIS (2 cm³ 35%ige Formaldehydlösung + 98 cm³ Schwefelsäure ($d = 1,83$)) welches beständigere Färbungen ergibt. BRIGNON modifiziert die Methode von DUBOST-PASCAL für die Bestimmung von Megaphen in Urin und schüttelt mit Chloroform den soda-alkalisch gemachten Harn aus. Für die colorimetrische Bestimmung wird als Oxydationsreagens bromierte Schwefelsäure (100 cm³ 0,5 n Schwefelsäure und 1 cm³ Bromwasser) benutzt. Zur qualitativen Vorprobe und um die ungefähre Konzentration an Megaphen abschätzen zu können, wird 2 cm³ Urin mit Soda alkalisch gemacht und mit einer Messerspitze Natriumpersulfat versetzt. Bei hoher Megaphenkonzentration ergibt sich eine Rotfärbung, bei geringerer Konzentration tritt keine Färbung ein. KOK bringt in seiner Veröffentlichung eine Abänderung der quantitativen Bestimmungsmethode von DUBOST und PASCAL, wobei die Absorption der Oxydationsprodukte im ultravioletten Bereich, statt im sichtbaren Bereich gemessen wurde. Für Megaphen wurde das Absorptionsmaximum bei 277 m μ und für Atosil bei 273 m μ angegeben.

2. Extraktion und Reinigung

Phenothiazine sind basische Substanzen; als solche ist ihr Verteilungsgleichgewicht zwischen einer wäßrigen und organischen Lösungsmittelfase abhängig vom p_H der wäßrigen Phase. In saurem Milieu liegen die Ph. als mehr oder weniger dissoziierte Salze vor, deren Löslichkeit in Wasser meistens größer ist als die in organischen Solventien. Ändert sich das Milieu nach der alkalischen Seite, so geht die Dissoziation der Ph. zurück, ebenso ihre Löslichkeit in Wasser. Dafür aber steigt die Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln stark an. Ist das p_H größer als 9, dann liegen die Ph. praktisch vollständig als freie Basen vor, das Verteilungsgleichgewicht liegt dann ganz auf der Seite der organischen Phase. Hier können also die Ph. vollständig in das organische Lösungsmittel übergeführt werden. Im sauren Bereich sind die Verhältnisse weniger eindeutig. Salze der Ph., besonders die Chloride, sind merklich in einigen organischen Solventien löslich. Bei der Extraktion in einem solchen System werden sich die Ph. gemäß ihrer Löslichkeit auf beide Phasen des Systems verteilen. Solche Phänomene wurden schon empirisch gefunden.

So berichtet BRIGNON über eine sehr unvollständige Extraktion der Ph. von der ätherischen Phase in wäßrig schwefelsaures Medium. Er umgeht diese Schwierigkeit dadurch, daß er die Extraktion aus dem Äther in die Schwefelsäure gleich mit der Identifizierungsreaktion verbindet. So verschwindet das Ph. als solches sofort wieder aus der wäßrigen Phase (Bildung des Reaktionsproduktes) und eine Einstellung eines konstanten Gleichgewichts ist nicht mehr möglich.

Es wurde nun das Verhalten der Ph. in verschiedenen Systemen unter dem Gesichtspunkt der toxikologischen Analyse untersucht. Um eine grobe Übersicht zu gewinnen, wurde Megaphen auf gepufferten Papieren aufsteigend chromatographiert. Die hierbei erhaltenen *R_f*-Werte geben einen ungefähren Anhalt über die Löslichkeit in dem zur Chromatographie benutzten Solvens.

Tabelle 1. *R_f*-Werte der Phenothiazinderivate bei verschiedenen Lösungsmitteln

Solvens	<i>R_f</i>	
	bei pH 3	bei pH 9
Chloroform . . .	0,3	1,0
Benzol . . .	0,0	1,0
Äthylacetat . .	0,1	1,0

Die Ergebnisse dieser vorläufigen Untersuchung zeigen, daß im sauren Bereich, besonders in Chloroform, eine beträchtliche Löslichkeit der Ph. vorhanden ist, während diese für Äthylacetat und Benzol nur sehr gering ist. Im alkalischen Bereich sind die Ph. in allen 3 Solventien sehr gut löslich.

In weiteren Versuchen wurde die Verteilung von Atosil und Megaphen in verschiedenen Systemen untersucht. Die wäßrige Phase bestand jeweils aus 0,5 n Salzsäure, die mit dem gleichen Volumen des betreffenden organischen Solvens ausgeschüttelt wurde. Sodann wurde der Anteil an Ph. bestimmt, der nach der Extraktion in der wäßrigen Phase (0,5 n Salzsäure) zurückblieb. Die Bestimmungen wurden alle mehrfach durchgeführt, die quantitative Ermittlung geschah spektrophotometrisch nach der unten beschriebenen Methode. Die in Tabelle 2 angeführten Werte stellen die Mittelwerte des in der wäßrigen Phase verbliebenen Prozentsatzes von der eingegebenen Gesamtmenge und des Quotienten (wäßrige Phase/organische Phase) dar.

Tabelle 2. Verteilung der Phenothiazinderivate in verschiedenen Solvenssystemen

Organische Phase	Prozent Ph. in 0,5 n HCl verbleibend		$K = \frac{[0,5 \text{ n HCl}]}{[\text{organ. Phase}]}$	
	Atosil	Megaphen	Atosil	Megaphen
Butanol . . .	6,5	6,9	0,07	0,07
Chloroform . .	13,0	14,4	0,15	0,17
Amylacetat . .	59,0	40,5	1,44	0,68
Äthylacetat . .	73,0	74,5	2,70	2,92
Benzol . . .	84,0	86,1	5,25	6,20
Äthyläther . .	92,6	83,7	12,50	5,00
Hexan . . .	94,8	94,8	18,20	18,20

Je größer der Wert für *K* ist, desto mehr liegt das Gleichgewicht auf der Seite der wäßrigen Phase. Da im Gange der üblichen toxikologischen Analyse die basischen Substanzen vom organischen Medium in wäßrig-saures Milieu extrahiert werden, sind für diesen Zweck diejenigen Solventien,

die den größten K -Wert besitzen, am besten geeignet. Da sich bei diesen Versuchen nur geringe Unterschiede zwischen Atosil und Megaphen zeigten, und auch alle anderen Ph. bei der Papierchromatographie im gleichen Bereich lagen, dürfen die für Atosil und Megaphen gefundenen Verteilungsbedingungen wohl auch auf die weiteren Ph.-Körper übertragen werden.

Bei der Durchführung der papierchromatographischen Untersuchungen zeigte es sich, daß Ph. aus organischen Lösungsmitteln (Amylacetat) nur unvollständig in Ameisensäure übergehen. Die Extraktion war jedoch vollständig, wenn anstelle der Ameisensäure verdünnte Salzsäure verwendet wurde.

Auf Grund der hier gefundenen Ergebnisse benutzten wir für die gezielte Extraktion der Ph. aus biologischen Flüssigkeiten eine Mischung aus Hexan, Benzol und Äthyläther zu jeweils gleichen Teilen. Bei Verwendung von Chloroform oder Butanol sind nur geringe Ausbeuten zu erwarten.

Im einzelnen gehen wir bei der Extraktion der Ph. nach folgendem Schema vor.

20–50 ml Urin werden mit konzentrierter Natriumcarbonatlösung deutlich alkalisch gemacht (p_H mindestens 9—Indicatorpapier). Sodann wird der Urin 2mal mit dem gleichen Volumen an Solvens (Äthyläther, Benzol, Hexan 1:1:1) extrahiert. Die organischen Phasen werden zusammengegeben und 2mal mit dem gleichen Volumen an 0,5 n Salzsäure ausgeschüttelt. Die salzsauren Auszüge werden mit Natriumcarbonatlösung wieder alkalisch gemacht und nochmals 2mal mit dem gleichen Volumen Solvens re-extrahiert. Nach Abtrennung wird das Lösungsmittel filtriert, mit einer Mischung von 2 Tropfen konzentrierter Salzsäure in 10 ml absolutem Methanol versetzt und auf dem Wasserbad zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird zum Zwecke der Auftragung auf Papier zur Chromatographie in wenig Alkohol aufgenommen oder zur spektrophotometrischen Untersuchung in 5 ml 0,2 n Schwefelsäure gelöst¹.

Sollten hierbei keine genügend reine Extrakte erzielt werden, so kann eine weitere Reinigung mittels der Reaktion der Ph. mit Bromkresolgrün vorgenommen werden. Zu diesem Zwecke wird die wäßrige, neutrale Untersuchungslösung entsprechend der Methode nach CRONHEIM und WARE mit Puffer p_H 5,3 und Bromkresolgrünlösung versetzt und mit Chloroform extrahiert. Das Chloroform wird nun solange mit einzelnen Portionen 0,2 n Natronlauge ausgeschüttelt bis diese farblos bleibt. Sodann wird das Chloroform, in dem sich die Ph. befinden, abgetrennt und filtriert. Nach Versetzen mit 2 Tropfen konzentrierter

¹ Die Extraktion in 0,5 n Salzsäure und Re-Extraktion in organische Lösungsmittel nach Alkalisierung ist eine von L. GOLDBAUM eingeführte Modifizierung des allgemeinen Analysenganges für basische Stoffe, die sich bei Routine-Analysen sehr gut bewährt hat (L. GOLDBAUM, private Mitteilung).

Salzsäure in Alkohol kann das Lösungsmittel darauf abgedunstet werden¹.

3. Papierchromatographie

Bei unseren Versuchen verwendeten wir gepufferte Papiere (S u. S 2043 b) in 3 verschiedenen p_H -Stufen (p_H 3,5, 6,0 und 7,5). Als Fließmittel wurde Butanol, das mit der jeweiligen Pufferlösung gesättigt war, benutzt. Für die p_H -Stufe von 3,5 wurde Chromatographiepapier mit McIlvaine-Puffer getränkt und an der Luft getrocknet. Für p_H 6 und p_H 7,5 wurde Phosphatpuffer nach SÖRENSEN verwendet. Es wurden zunächst die oben beschriebenen Reinsubstanzen in Form der Hydrochloride in Mengen von 20 und 30 γ auf den Startpunkten aufgetragen. Die Klimatisierungsdauer betrug mindestens 5 Std, die Temperatur war $20^\circ \text{C} \pm 1,5^\circ$. Es wurde stets aufsteigend chromatographiert. In Vorversuchen wurden verschiedene Sprühreagentien ausprobiert. Flecke bzw. Farbreaktionen wurden erhalten mit: Kaliumwismutjodid, Jod-Platin-Reagens, Eisen(III)chlorid, Silbernitrat mit anschließender Entwicklung des Papiers in Photoentwickler, Palladiumchlorid, Kaliumjodat bei vorhergehender HCl-Besprühung, Ammoniumvanadat, Natriumrhodizonat, Eriochrome cyanin. Als das empfindlichste Sprühreagens wurde Palladiumchlorid herausgefunden. Damit konnten noch 5 γ der Ph. sicher nachgewiesen werden. Basische Suchtmittel werden im Chromatogramm von Palladiumchlorid *nicht* angefärbt; das Sprühreagens ist deshalb unter unseren Versuchsbedingungen der Papierchromatographie spezifisch für Phenothiazinkörper. Das Sprühreagens wurde von uns in 0,5%iger, schwach salzsaurer Lösung angewandt. Die Farbflecke erscheinen bei hohen Konzentrationen an Ph. als dunkelviolette Flecke auf braungelbem Grund, bei geringeren Konzentrationen als bräunlichviolette Flecke. Die Flecke sind beständig. Die Unterschiede in der Anfärbung der einzelnen Derivate waren nur gering, so daß sie zur Unterscheidung nicht herangezogen werden konnten. Folgende R_f -Werte erhielten wir bei Auftragung der Reinsubstanzen (Hydrochloride) (Tabelle 3).

Vor der Entwicklung der Chromatogramme wurden die getrockneten Papiere unter dem UV-Licht auf Fluoreszenz untersucht. Bei der

Tabelle 3. R_f -Werte der Phenothiazinderivate bei verschiedenen p_H -Stufen

	$p_H = 3,5$	$p_H = 6,0$	$p_H = 7,5$
Megaphen	0,92	0,73	0,93
Atosil . .	0,90	0,73	0,96
Padisal . .	0,63	0,65	0,60
Dibutil . .	0,82	0,82	0,94
Pacatal . .	0,90	0,74	0,96
Latibon . .	0,91	0,79	0,96

¹ Diese Reinigungsmethode läßt sich noch auf weitere Stoffe anwenden, worüber in einer gesonderten Mitteilung berichtet werden wird.

Konzentration der Standardlösungen von 20 γ und 30 γ wurde auf dem Chromatogramm bei Atosil, Padisal, Pacatal und Dibutil eine schwach gelbe Fluoreszenz beobachtet. Diese erschien nach Bedämpfen mit Ammoniak etwas kräftiger. Tropft man Lösungen der Hydrochloride der Ph. in Mengen von etwa 1 mg auf Chromatographiepapier und beobachtet nach dem Trocknen die Fluoreszenz unter dem UV-Licht, so erhält man bei den einzelnen Derivaten nach unseren Untersuchungen folgende Fluoreszenzen (Tabelle 4).

Tabelle 4. Fluoreszenzfarben der Phenothiazinderivate

	Ohne Zusatz	Mit Ammoniak beräuchert	Mit Natronlauge aufgetropft
Megaphen	stark hellgelb	kräftig blau	hellblaugrün
Atosil	schmutziggelb	orange gelb	hellblau
Padisal	dunkelblau	schmutziggelb	dunkelblau
Pacatal	dunkelblau	dunkelblau	dunkelblau
Latibon	dunkelblau	dunkelblau	hellblau
Dibutil	schwach violett	schwach violett	hellblau

Läßt man auf in gleicher Weise hergestellte Proben der Hydrochloride Bromdampf einwirken, so treten sofort folgende Färbungen auf.

Tabelle 5. Farbreaktion der Phenothiazinderivate mit Brom

Megaphen . .	kirsehrot	Pacatal . . .	rosa
Atosil . . .	bräunlichrot	Latibon . . .	bräunlichrot
Padisal . . .	hellrosa	Dibutil . . .	bräunlichrosa

Nach einigen Minuten nehmen diese Färbungen auf dem Papier sämtlich einen schmutzig-braunrötlichen Ton an.

Bei der Untersuchung der Reinsubstanzen (Hydrochloride bzw. bei Padisal das Methylsulfat) auf ungepuffertem Papier im Lösungsmittelsystem nach JATZKE-WIRZ erhielten wir die *R_f*-Werte im praktisch gleichen Bereich, wie bereits von WANKMÜLLER und SCHWERBROCK mitgeteilt wurden.

Tabelle 6. *R_f*-Werte der Phenothiazine auf ungepuffertem Papier

Megaphen . .	0,79	Latibon . .	0,76
Atosil . . .	0,78	Padisal . .	0,64
Pacatal . . .	0,76	Dibutil . .	0,70

Ergebnisse, wonach eine Differenzierung von 4 der insgesamt 6 einzelnen Ph.-Derivate durch verschiedene *R_f*-Werte möglich sein soll, nicht bestätigen. Unsere Substanzen blieben praktisch auf dem Startpunkt liegen. Weitere Versuche mit Chloroform + Äthylacetat, jeweils mit Pufferlösungen gesättigt, haben gleichfalls noch zu keinen befriedigenden Ergebnissen geführt. Die

Mit dem von THIEME vorgeschlagenen Lösungsmittelsystem Äther/Wasser haben wir Versuche mit den obigen Reinsubstanzen als Hydrochloride auf gepuffertem Papier (*pH* = 3,5) unternommen. Wir konnten dabei die vom Verfasser gefundenen

Untersuchungen werden fortgeführt und es wird in einer weiteren Mitteilung darüber berichtet werden.

Untersuchungen an insgesamt 11 verschiedenen Harnproben von Patienten, die unter Phenothiazinmedikation stehen, wurden schließlich durchgeführt¹. Die betreffenden Patienten erhielten zur Ruhigstellung laufend Gaben von Megaphen und Atosil, kombiniert mit Dolantin, in Mengen von 75 mg bis zu 500 mg Atosil bzw. Megaphen je Tag. Es kam dabei Morgenharn zur Untersuchung. Wir arbeiteten sowohl mit gepufferten Papieren als auch mit ungepufferten, wie oben bei der Untersuchung der Reinsubstanzen beschrieben. Mit unserem Sprühreagens Palladiumchlorid erhielten wir bei den Chromatogrammen gut begrenzte Flecke mit folgenden *R_f*-Werten (Tabelle 7).

Diese erhaltenen *R_f*-Werte entsprechen denen der Reinsubstanzen (vgl. Tabelle 3). Bei der Papierchromatographie im Lösungsmittelsystem nach JATZKEWITZ erhielten wir bei sämtlichen Urinproben Flecke bei dem *R_f*-Wert von 0,80. Atosil und Megaphen, die nach unseren Versuchen an den Reinsubstanzen praktisch gleiche *R_f*-Werte zeigten, erschienen auch mit den Urinausschüttelungen an gleicher Stelle. Wenn den Patienten Atosil gleichzeitig mit Megaphen gegeben wurde, fielen im Chromatogramm die Substanzflecke zusammen. Bei unseren Untersuchungen an Harnen von Patienten war es uns bisher leider nicht möglich, solche von Patienten die andere Ph. verabreicht erhielten, zu erlangen. Weitere Untersuchungsergebnisse in dieser Richtung beabsichtigen wir in einer weiteren Mitteilung zu veröffentlichen.

Tabelle 7. *R_f*-Werte von Urineztrakt

<i>P_H</i> = 3,5	0,85—0,90
<i>P_H</i> = 6,0	0,72—0,75
<i>P_H</i> = 7,5	0,90—0,92

4. UV-Spektrophotometrie

Wegen des charakteristischen Absorptionsspektrums der Ph. im ultravioletten Bereich und der großen Eigenabsorption eignet sich die Spektrophotometrie sehr gut zum Nachweis und zur quantitativen Bestimmung der Ph. Die Absorptionskurve, die bereits im nahen UV bei 300 m μ ein erstes Maximum zeigt, ist nach der Theorie der UV-Absorptionsspektrophotometrie dem aromatischen Phenothiazinkern zuzuordnen, während die aliphatische Seitenkette nur geringen modifizierenden Einfluß hat.

Bei der Bestimmung der Absorptionskurven, die durch ein automatisch aufzeichnendes Gerät (Beckman DR) vorgenommen wurde, wurden die Ph. als basische Substanzen zuerst in 0,2 n Schwefelsäure gelöst und die Absorptionskurve in

¹ Für die freundliche Unterstützung in der Bereitstellung von Urinmaterial sei an dieser Stelle Herrn Assistenzarzt Dr. K. Rosa, Psychiatrische und Neurologische Universitätsklinik Heidelberg, besonders gedankt.

diesem Medium bestimmt. Diese Kurve wird auch zur quantitativen Bestimmung herangezogen. Sodann wird durch Zusatz von Natronlauge alkalisch gemacht, bis eine Endkonzentration von 0,4 n an Natronlauge erreicht ist und eine weitere Kurve im alkalischen Medium aufgezeichnet. Man erhält so 2 verschiedene Kurven der gleichen Substanz, die jede für sich bestimmte Maxima und Minima zeigen. Bei der Beurteilung der Kurven werden nicht nur die Maxima und Minima, sondern auch der Gesamtverlauf der Kurven und eine eventuelle Verschiebung beim Übergang vom sauren zum alkalischen Milieu berücksichtigt. Hierdurch kann die Identifizierung einer Substanz viel schärfer erfolgen, als wenn nur eine Kurve bestimmt wurde.

Angeregt durch eine Bemerkung von KOK wurden darüber hinaus auch die UV-Absorptionskurven nach Zusatz von Bestimmungsreagentien für Ph. ermittelt. (Im sichtbaren Bereich ergab sich mit Ausnahme der durch die Originalarbeiten jeweils bekannten Maximalabsorption nichts besonderes.) Hierbei zeigte es sich, daß verschiedene Reagentien, die alle im sichtbaren Bereich nur Rotfärbung geben, im UV-Bereich ein sehr verschiedenes Verhalten aufweisen. Besonders interessant war das Verhalten nach Zusatz von Bromwasser; es ergab sich hierbei eine neue Kurve, die sich besonders gut zum Nachweis des Vorhandenseins von Ph. eignet.

Im sauren Medium zeigen die Ph. ein flaches Maximum im Bereich von 300 $m\mu$ und ein entsprechendes Minimum bei 280 $m\mu$. Die stärkste

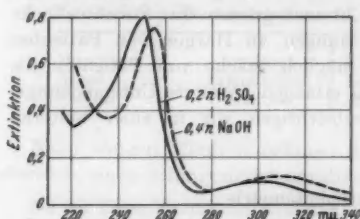


Abb. 1. Extinktionskurve des Atozil, gemessen in 0,2 n H_2SO_4 und 0,4 n NaOH. Konzentration 10 γ/ml

Absorption liegt bei 250 $m\mu$, im Bereich von 220 $m\mu$ findet sich dann noch ein weiteres Minimum. Beim Übergang zum alkalischen Milieu findet eine Verschiebung der Maxima und Minima nach längeren Wellenlängen statt (eine Ausnahme bildet Pacatal), die besonders bei dem Minimum bei 220 $m\mu$ stark ausgeprägt ist. Gleichzeitig kann auch eine Abflachung zwischen den Maxima

und Minima erfolgen, wodurch mitunter der Bereich zwischen 300 $m\mu$ und 280 $m\mu$ fast als Plateau erscheint.

Nach Zusatz von 10% Bromwasser zu den Lösungen verändert sich die Kurve sowohl im sauren als auch im alkalischen Milieu grundlegend. Es treten dabei 4 Maxima und 4 Minima auf. Auch hier sind die Kurven im sauren Milieu von denen im alkalischen verschieden.

Der Zusatz von Bromwasser wurde so vorgenommen, daß zu 3 ml der zu messenden Lösung (0,2 n H_2SO_4 bzw. 0,4 n NaOH) 0,3 ml Bromwasser zugefügt wurde. Danach verblieb die Probe für 10 min bei Raumtemperatur bis zum Beginn der Aufschreibung der Kurve (Abb. 2).

Des weiteren wurden die bereits bekannten colorimetrischen Reaktionen auf Ph. spektrophotometrisch im UV untersucht. So der Nachweis in 50%iger Schwefelsäure nach DUBOST und PASCAL, ferner der von LEACH und CRIMMIN beschriebene Nachweis mit Eisen(III)nitrat in 16%iger Schwefelsäure. Bei der Durchführung dieser Untersuchung zeigte es sich, wenn die Eisen(III)nitratlösung in gleicher Menge, wie in der Originalarbeit angegeben, zu 0,2 n Schwefelsäure (anstatt 16%iger) zugefügt wurde, daß bei 359 m μ ein wesentlich stärkeres Maximum auftritt als sonst im sichtbaren Bereich. Da alle bisher bekannten Reagentien auf Ph. Oxydationsmittel sind, wurde auch weiterhin das Verhalten von Kaliumperjodat, das keine sichtbare Färbung ergibt, untersucht. Es wurden 0,3 ml einer konz. Kaliumperjodatlösung

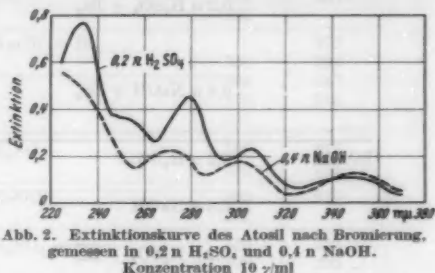


Abb. 2. Extinktionskurve des Atosil nach Bromierung, gemessen in 0,2 n H₂SO₄ und 0,4 n NaOH. Konzentration 10 γ /ml

zu 3 ml der Probe in 0,2 n Schwefelsäure gegeben. Hierbei trat eine Kurve auf, die derjenigen nach Bromzusatz sehr ähnlich ist. Die Untersuchungen mit Perjodat wurden nicht weiter verfolgt, da durch die große Eigenabsorption des Perjodats nur bis 265 m μ geschrieben werden konnte. Die von uns eingehend untersuchte Bromierung entspricht einer Modifikation der von BRIGNON angegebenen Nachweisreaktion für Largactil (= Megaphen). Bei der Reaktion mit Palladiumchlorid, die wegen der starken Rotfärbung nach Besprühen der Chromatogramme interessierte, wurden 0,3 ml einer 0,01 n Palladiumchloridlösung zu der Probe in 0,2 n Schwefelsäure gegeben. In jedem Falle verblieben die Ansätze für 10 min nach Zusatz des Reagens bei Raumtemperatur bis mit der Aufschreibung der Kurve begonnen wurde (Tabelle 8).

Die starke Absorption der Ph. bot sich als bestes Mittel zur quantitativen Bestimmung an. Eine statistische Auswertung zeigte, daß die Schärfe der Bestimmung wesentlich größer ist, wenn nicht die absolute Absorption bei der Wellenlänge des größten Maximum benutzt wird, sondern die Differenz der optischen Dichten (O. D.) zwischen dem größten Maximum und dem Minimum bei 280 m μ . Diese Differenz ist ebenso wie die absolute Absorption konzentrationsabhängig und folgt in dem von uns untersuchten Bereich zwischen 0,001 mg/ml und 0,010 mg je ml streng dem Beerschen Gesetz. Für Megaphen wurde eine statistische Auswertung vorgenommen (Tabelle 9).

Tabelle 8. *Maxima und Minima-Werte der UV-Spektren der Phenothiazinderivate*

Substanz	Medium	Maximum (m μ)	Minimum (m μ)
Atosil . . .	0,2 n H ₂ SO ₄	300	276
		251	221
	0,4 n NaOH	310	279
		255	235
	0,2 n H ₂ SO ₄ + Br ₂	350	325
		305	295
		279	264
		234	
	0,4 n NaOH + Br ₂	352	323
		301	286
		272	256
Dibutil . . .	0,2 n H ₂ SO ₄	300	275
		251	220
	0,4 n NaOH	318	304
		270	241
	0,2 n H ₂ SO ₄ + Br ₂	350	325
		305	295
		279	265
		235	
	0,4 n NaOH + Br ₂	350	322
		300	286
		271	227
Latibon .	0,2 n H ₂ SO ₄	300	274
		251	221
	0,4 n NaOH	317	301
		257	240
	0,2 n H ₂ SO ₄ + Br ₂	350	326
		306	295
		279	264
		234	
	0,4 n NaOH + Br ₂	350	322
		302	285
		270	255
Megaphen	0,2 n H ₂ SO ₄	305	280
		255	233
	0,4 n NaOH	308	292
		260	237
	0,2 n H ₂ SO ₄ + Br ₂	360	323
		314	300
		286	271
		258	250
	0,4 n NaOH + Br ₂	—	372
		349	320
		304	289
		277	263
		238	229

Tabelle 8 (Fortsetzung)

Substanz	Medium	Maximum (m μ)	Minimum (m μ)
Pacatal. .	0,2 n H ₂ SO ₄	305	280
		254	221
	0,4 n NaOH	284	273
		256	239
	0,2 n H ₂ SO ₄ + Br ₂	365	336
		315	302
		287	267
		231	
Padisal. .	0,2 n H ₂ SO ₄	302	277
		252	221
	0,4 n NaOH	302	227
		252	
	0,2 n H ₂ SO ₄ + Br ₂	350	325
		308	295
		280	264
		233	
Megaphen	50%ige H ₂ SO ₄	327	313
		278	273
		270	
	0,2 n H ₂ SO ₄ + Pd Cl ₂		387
		300	268
	0,2 n H ₂ SO ₄ + Fe(NO ₃) ₃	359!	
		—	395
	16%ige H ₂ SO ₄ + Fe(NO ₃) ₃	380	370
	0,2 n H ₂ SO ₄ + KJO ₄	344	317
		301	287
		275	

Tabelle 9. Extinktionswerte von Megaphen in Abhängigkeit von der Konzentration

Konz. γ/ml	O. D. 280 m μ	O. D. 255 m μ	Diff. O. D. 255—280	O. D. _{max} Konz.	Diff. O. D. Konz.
1	0,005	0,092	0,088	0,092	0,088
2	0,020	0,196	0,176	0,094	0,088
4	0,035	0,390	0,356	0,097	0,089
8	0,054	0,818	0,764	0,102	0,095
10	0,065	1,01	0,946	0,101	0,094

Die hier angeführten Werte sind Mittelwerte aus je 4 Einzelbestimmungen. Im Mittel ergab sich für

$$\frac{\text{O.D.}_{255} \text{ m}\mu}{\text{Konz.}} = 0,097 \pm 0,009 \text{ O. D. ml} \times \mu\text{g}^{-1}$$

und

$$\frac{\text{Diff. O.D.}}{\text{Konz.}} = 0,091 \pm 0,008 \text{ O. D. ml} \times \mu\text{g}^{-1}.$$

Der Sensitivitätskoeffizient nach STIEHLER und MANDEL ist für die Bestimmung aus der Differenz = 114, für die Bestimmung aus der Absolutabsorption bei 255 m μ = 108.

Die vorliegenden Untersuchungen zeigen, daß die quantitative Bestimmung der Ph. mittels der UV-Spektrophotometrie mit großer Sensibilität und geringer Fehlerbreite verbunden ist. Sie ist auch technisch sehr einfach durchzuführen, da kein besonderer Arbeitsgang erforder-

lich ist. Die Werte können direkt den für die Identifikation aufgezzeichneten Kurven entnommen werden. Die spezifischen Werte (hier für 1 cm Quarzküvetten) sind für jede Substanz verschieden und müssen auch in jedem Laboratorium besonders bestimmt werden.

Jede Probe, die (sowohl qualitativ als auch quantitativ) spektrophotometrisch untersucht werden soll, muß möglichst rein sein. Wie sich mathematisch leicht

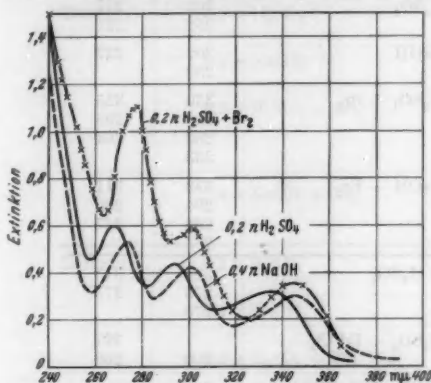


Abb. 3. Extinktionskurve von Urnextrakt, gemessen in 0,2 n H₂SO₄, 0,4 n NaOH und 0,2 n H₂SO₄ + Br₂

zeigen läßt, verschieben auch solche Substanzen, die im betrachteten Bereich keine Maxima oder Minima besitzen, sondern nur geradlinig verlaufende Absorptionskurven haben, die Testwerte der zu untersuchenden Stoffe. Die qualitative Auswertung bezüglich der Identität wird hierdurch noch mehr beeinflusst als die quantitative Bestimmung, bei der durch die Verwendung einer Relativedifferenz anstelle von Absolutwerten störende Beimengungen zu einem gewissen Grade eliminiert werden können. (Die Eliminierung ist vollständig, wenn die Fremdschubstanz bei beiden benutzten Wellenlängen die gleiche Extinktion besitzt.) Als bestes Hilfsmittel zur Vorreinigung bietet sich hierbei die Papierchromatographie mit anschließender Elution der Flecken an.

Bei der Aufarbeitung der Patientenurine, die nach der in 2. beschriebenen Methode extrahiert und direkt spektrophotometriert wurden, ergab sich eine Absorptionskurve mit 3 Maxima und 3 Minima und

einem Kurvenverlauf, der demjenigen, der nach Brom- oder Perjodat-zusatz auftritt, viel ähnlicher ist als dem originalen Verlauf (Abb. 3). Wurde nun der Extrakt in gleicher Weise wie die Ursubstanz mit Bromwasser versetzt, so erschien eine Absorptionskurve, die mit derjenigen der bromierten Ursubstanz identisch ist.

Die Tatsache, daß papierchromatographisch aus Urinextrakten Flecke gefunden werden, die denen der Reinsubstanzen entsprechen, läßt vermuten, daß die Ph. im Urin zum mindesten teilweise in ihrer ursprünglichen Form ausgeschieden werden. Der Anteil der Reinsubstanz ist jedoch spektrophotometrisch nicht ohne weiteres zu erfassen. Wir gingen daher so vor, daß wir die Substanzen papierchromatographisch vortrennten. Zu diesem Zwecke wurden 2 getrennte Startpunkte des Urinextraktes angelegt und nach Entwickeln des Chromatogramms durch Besprühen der einen Hälfte die Lage der Substanz ermittelt. Die unbesprühte Hälfte wurde an der entsprechenden Stelle, wo der Fleck erschien, ausgeschnitten und dieses Papierstück mit 0,2 n Schwefelsäure eluiert. Die erhaltene Lösung wurde spektrophotometriert, wobei sich die spezifische Ph.-Kurve ergab.

Zusammenfassung

Es wird über einen speziellen Analysengang zum Nachweis der Phenothiazinderivate unter toxikologischen Gesichtspunkten berichtet. Versuche an Reinsubstanzen und an Urinextrakten von Patienten, die unter Phenothiazinmedikation standen, wurden durchgeführt. Die besonderen Löslichkeitsverhältnisse der Phenothiazinderivate führten zur Anwendung eines speziellen Extraktionsmittels, bestehend aus einer Mischung von Hexan, Benzol und Äther zu jeweils gleichen Teilen. Es wurde aufsteigend chromatographiert auf gepufferten Papieren mit den p_H -Werten 3,5, 6,0 und 7,5 unter Verwendung von Butanol-Puffergemisch als mobile Phase. Der Nachweis auf dem Chromatogramm geschah mit Palladiumchlorid als Sprühreagens, das die Phenothiazinderivate spezifisch anfärbt und eine Unterscheidung von den basischen Suchtmitteln ermöglicht. Spektrophotometrisch weisen die Phenothiazinkörper eine charakteristische Absorptionskurve im UV auf, wobei ausgeprägte Maxima bei 300 $m\mu$ und bei 250 $m\mu$ sowie ein Minimum bei 280 $m\mu$ auftreten. Eine weitere typische Extinktionskurve wird nach Bromierung der Substanzen erhalten. Zur quantitativen Bestimmung wird die Differenz zwischen dem Maximum bei 250 $m\mu$ und dem Minimum bei 280 $m\mu$ benutzt. Die untere Erfassungsgrenze für die Phenothiazinderivate liegt dabei bei 1 γ . Aus Urinextrakten konnte der spektrophotometrische Nachweis nach papierchromatographischer Vorreinigung eindeutig durchgeführt werden.

Literatur

- BRIGNON, J.-J.: Largactil-Nachweis im Urin. Buletin de la Société de Pharmacie de Nancy Nr 25, Juni 1955. — CRISTOL, P., A. CRASTES de PAULET u. L. BOURDIOL: Charakterisierung einiger Derivate des Phenothiazins mit Hilfe der Papierchromatographie und der Untersuchung der Flecken auf weißem Untergrund mit Hilfe des Tageslichts und des UV-Lichts. Travaux du 27. Congr. Internat. de Méd. du Travail, Méd. lég. et Méd. soc. de langue franc. 1954, 412—420. Ref. Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med. 45, 104 (1956). — DUBOST, P., u. S. PASCAL: Bestimmung des Largactil-Gehaltes in den biologischen Flüssigkeiten, der Largactil-Konzentration im tierischen Organismus. Ann. pharm. franç. 11, 615 (1953). — JATZKEWITZ, H.: Ein klinisches Verfahren zur Bestimmung von basischen Suchtmitteln im Harn. Hoppe-Seylers Z. physiol. Chemie 292, 94 (1953). — KOK, K.: Untersuchungen über die Verteilung von Chlorpromazin und 10-(3'-Dimethylaminopropyl)-phenothiazin (RP 3276). Acta physiol. pharmacol. neerl. 4, 388 (1955). — LEACH, H., u. W. R. C. CRIDMIN: Die colorimetrische Bestimmung von Chlorpromazin in biologischen Flüssigkeiten. J. clin. Path. 9, 164 (1956). — SCHWERBROCK, J.: Über den Nachweis von Phenothiazinderivaten durch die Papierchromatographie. Diss. Münster 1956, Inst. für gerichtl. Medizin der Univ. Münster. STIEHLER, R. D., u. J. MANDEL: Auswertung analytischer Methoden mittels des Sensitivitäts-Kriterium. Analyt. Chem. 29, 17A (1957). — THIEME, H.: Zur Analytik einiger therapeutisch verwendeter Phenothiazinderivate. I. Mitt. Pharmazie 11, 332 (1956). — WANKMÜLLER, A.: Der Nachweis einiger Sympathicomimetica mit Hilfe der Papierchromatographie. Apotheker-Ztg (Berl.) 5, 127 (1953).

Dr. rer. nat. EBERHARD BURGER,

Diplom-Chemiker u. staatl. gepr. Lebensmittelchemiker,
Heidelberg, Voßstr. 2, Institut für gerichtliche Medizin

Dr. med. HANS BERNINGER, Kaiserslautern, Emilsruhe 23

Aus dem Institut für gerichtliche Medizin und Kriminalistik
der Universität Erlangen (Vorstand: Prof. Dr. med. et phil. E. WEINIG)

Der intravitale und postmortale Abbau von Barbitalen*, **

Von

GEORG SCHMIDT

Mit 1 Textabbildung

(Eingegangen am 3. Januar 1958)

Trotz vieler neuer synthetischer Schlafmittel verursachen die Barbitale oder Barbiturate auch heute noch den größten Teil aller Vergiftungen nächst dem Kohlenmonoxyd. Neuerdings wird sogar ein wesentlicher Anstieg des Barbituratmißbrauchs nicht nur in den USA (SUNSHINE, KOPFANYI), sondern auch in Deutschland (H. BAUR) verzeichnet. Statistiken aus den 30er Jahren (SIEBERT, LESCHKE, HENDRYCH, BALÁSZ, MARRI, HAMBOURGER) nennen den Anteil der Barbital-Vergiftungen an den Schlafmittelvergiftungen mit etwa 90% und den der Schlafmittelvergiftung mit 40% an der Gesamtzahl gemeldeter Vergiftungen. COMMERELL u. SOEHRING haben für Hamburg 1945—1948 folgende Häufigkeit im Gebrauch der einzelnen Schlafmittel zu Selbstmordversuchen berechnet: Phanodorm 31%, Luminal 29%, Veronal 20%, Adalin 7%. Diese Angaben decken sich etwa mit den Erfahrungen unseres Institutes — bei aller Zurückhaltung gegenüber statistischen Auswertungen angesichts der bei Vergiftungen stets großen Dunkelziffer.

In den letzten Jahren sind zwar immer häufiger Vergiftungen mit neuen barbitursäurefreien Schlafmitteln zu beobachten, etwa mit Persedon, Noludar, Valamin, Doriden; aber auch neue Barbitursäure-Präparate wurden in großer Zahl auf den westdeutschen Arzneimittelmarkt gebracht.

Für den Gerichtsmediziner steht neben der Symptomatik und pathologischen Anatomie der Barbital-Vergiftungen die Frage des Nachweises im Vordergrund. Bei der Vielzahl von Barbitursäure-Präparaten und chemisch sehr ähnlich gebauten Mitteln genügt der Gruppennachweis von Barbitursäure nicht mehr, der in der bekannten Form der gefärbten Kobalt- und Kupfer-Komplexe (ZWIKKER) zudem verhältnismäßig

* Nach einem anlässlich der Jahresversammlung der Deutschen Gesellschaft für gerichtliche und soziale Medizin in Heidelberg am 3. 7. 57 gehaltenen Vortrag.

** Die experimentellen Untersuchungen zu dieser Arbeit wurden mit verständnisvoller personeller und apparativer Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft durchgeführt, wofür ihr auch an dieser Stelle unser Dank ausgesprochen sei.

wenig empfindlich ist. Die meisten Barbitale werden auch zu einem erheblichen Teil umgewandelt und vorwiegend als Oxydationsprodukte ausgeschieden. Bisher sind die Identifizierungsmöglichkeiten der einzelnen Barbitursäurederivate und ihrer Stoffwechselprodukte noch wenig erforscht. Wir haben deshalb versucht, zu besseren Nachweismöglichkeiten mit Hilfe verfeinerter Isolierungs- und Identifizierungsmaßnahmen zu gelangen. Dabei mußten vor allem die derzeitigen Kenntnisse über die Abbau- und Ausscheidungsverhältnisse von Barbitalen berücksichtigt, aber auch an die Veränderungen während der Alterung und Fäulnis des Untersuchungsmaterials gedacht werden. Entsprechend der führenden Rolle der Niere bei der Barbital-Ausscheidung haben wir uns vor allem mit dem Nachweis im Harn befaßt und die in der Praxis gegebenen Verhältnisse hinsichtlich der Menge und Beschaffenheit des Untersuchungsgutes berücksichtigt.

Die klinischen Zeichen der Barbitalvergiftung (ausführlich bei GOODMAN u. GILMAN) können eine Verdachtsdiagnose ermöglichen, aber erst der chemische Nachweis des aufgenommenen Mittels oder seiner Stoffwechselprodukte gestattet die sichere Beurteilung eines Symptomenkomplexes, auf dessen Kriterien erst kürzlich KOPPANYI hingewiesen hat. Von Schwere und Verlauf der Vergiftung hängt aber auch die Größe der Ausscheidung und des Abbaues ab. Im Vordergrund steht die Depression des Atemzentrums, die bei sehr großer Giftaufnahme (intravenös und auch per os) *schon nach 1 Std* zum Tode führen kann. Bei den in der Regel beobachteten langsamer verlaufenden Vergiftungen werden die Zeichen einer leichten bis tiefen Narkose, bei verschiedenem Grad der Arreflexie und Erschlaffung der Muskulatur gefunden; enge Pupillen bei leichter, weitere Pupillen bei tiefer Narkose. Die Folge ist bei schwerer Vergiftung erhebliche Senkung des Atemvolumens, Cyanose, Blutdruckabfall und Hypothermie. Sekundär kann sich eine Hyperthermie und Lungenentzündung entwickeln, der Tod tritt oft erst nach Tagen an der sekundären Infektion ein. In der Regel ist nur bei den langwirkenden Barbitalen (s. S. 96) nach mehrtägigem Vergiftungsverlauf ein Rest des Schlafmittels im Körper zu erwarten.

Charakteristische pathologisch-anatomische und pathologisch-histologische Befunde gibt es bei der Barbital-Vergiftung nicht. (Übersicht bei ADEBAHR.) Der chemische Nachweis einer Giftaufnahme stellt daher bei der forensisch-toxikologischen Begutachtung die Grundlage einer sicheren Beurteilung dar, wobei selbstverständlich die Gesamtumstände sorgfältig zu berücksichtigen sind.

Die Schwierigkeiten eines einwandfreien chemischen Nachweises in der forensisch-toxikologischen Praxis können wie folgt umrissen werden:

1. Große Ausscheidungsquote bei langer Vergiftungsdauer; geringe restliche Giftkonzentration in Körperflüssigkeiten und Leichenteilen.

2. Geringe Menge an Untersuchungsmaterial. Fehlende Hinweise auf das in Frage kommende Mittel. Daher zunächst orientierende Vorversuche notwendig.

3. Intravitale Stoffwechselveränderungen. Auftreten von Metaboliten, die bisher nur teilweise erforscht sind. *Tierversuchsergebnisse sind nur bedingt auf den Menschen übertragbar.*

4. Schwierigkeiten der Isolierung und Trennung von Körperprodukten und anderen Giften.

5. Postmortale Veränderungen der Barbitale bei der Leichenfäulnis und -verwesung, Veränderungen bei der Alterung des Untersuchungsmaterials in vitro.

Schematisch kann man sich die Untersuchungsaussichten etwa folgendermaßen veranschaulichen, wobei ein Barbitursäurederivat angenommen wird (B), das nur ein Oxydationsprodukt (Ox) liefert und teilweise hydrolytische Spaltung post mortem erfährt (β bzw. θx).

Die Zeitspannen sind willkürlich gewählt, kommen aber in ähnlicher Weise in praxi in Betracht.

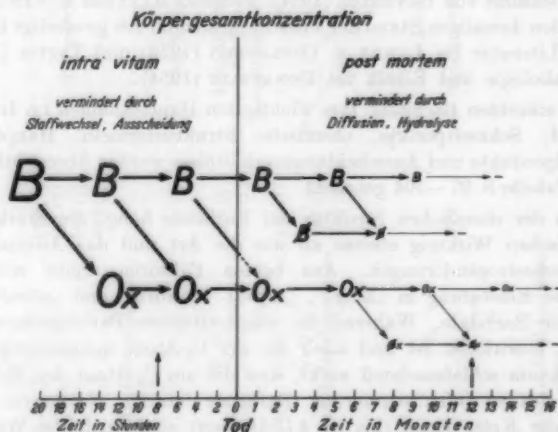


Abb. 1. Modell des intravitale und postmortalen Abbaues eines Barbitals. B = Barbital, β = hydrolytisch gespaltenes Barbital Ox = Oxydationsprodukt, θx = hydrolytisch gespaltenes Oxydationsprodukt

Acht Stunden vor dem Tode (Pfeil) ist z. B. mit 2 Substanzen zu rechnen, 12 Monate danach mit mindestens 4, die sich für den Nachweis eignen und deren Vorhandensein in der Mehrzahl unter Umständen den Nachweis eines bestimmten Präparates erleichtern kann.

Nach WEINIG ist außerdem post mortem neben Diffusion und Hydrolyse mit Reduktionsvorgängen zu rechnen (Untersuchungen von O. SCHMIDT u. LORKE).

Bei den angedeuteten Schwierigkeiten des Nachweises ist es daher zwingend notwendig, Art und Quote der möglichen Abbauprodukte zu kennen, denn praktisch alle Barbitale unterliegen im lebenden Organismus verschiedenen Stoffwechselveränderungen. Obwohl verschiedene Barbitale bereits mehrere Jahrzehnte klinisch in großem Umfang verwendet werden, beginnen erst seit einigen Jahren Abbauprodukte dieser Schlafmittel bekannt zu werden. Über Fäulnisveränderungen der Barbitale und ihrer Stoffwechselprodukte ist so gut wie nichts bekannt. Nur wenige Autoren befaßten sich mit dieser Frage (KOHN-ABREST u. Mitarb., SPECHT u. KORTZ).

Der intravitale Abbau der Barbitale

Zahlreiche Untersuchungsergebnisse, vor allem aus den letzten Jahren über den Barbitat-Stoffwechsel rechtfertigen eine zusammenfassende Darstellung der bisherigen Ergebnisse. Das letzte Übersichtsreferat stammt von RAVENTÓS (1954), während MAYNERT u. VAN DYKE (1949) den damaligen Stand der Forschung ausführlich gewürdigt haben. Ältere Literatur bei LUNDY u. OSTERBERG (1929) und TATUM (1939). Pharmakologie und Klinik bei DONATELLI (1954).

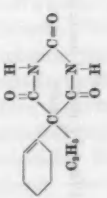
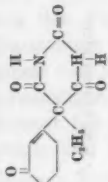
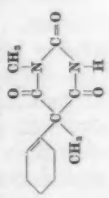
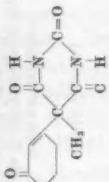
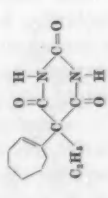
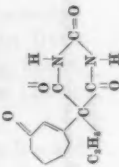
Die einzelnen Barbitale, ihre wichtigsten Handelsnamen im In- und Ausland, Schmelzpunkte, chemische Strukturformeln, Hauptstoffwechselprodukte und Ausscheidungsverhältnisse werden übersichtlich in einer Tabelle S. 97—104 gebracht.

Von der chemischen Struktur der Barbitale hängt die Stärke der narkotischen Wirkung ebenso ab wie die Art und das Ausmaß der Stoffwechselveränderungen. Aus beiden Faktoren ergibt sich die klinische Einstufung in „lang-“, „mittel-“, „kurz-“ und „ultrakurz-“ wirkende Barbitale. Während die unsubstituierte Barbitursäure narkotisch unwirksam ist und auch die am C_5 -Atom monosubstituierte Säure kaum schlafmachend wirkt, sind die am C_5 -Atom des Malonylharnstoffringes disubstituierten Barbitale starke Narkotica. Mit steigender Kettenlänge (bis zu 4 C-Atomen) wird auch die Wirkung stärker. Bei den langwirkenden Barbitalen wird durch eine therapeutische Dosis ein Blutspiegel über viele Stunden erzeugt (der z. B. beim Luminal erst nach 12 Std seinen Höhepunkt erreichen soll, wie KOPFANYI festgestellt hat), bei den Barbitalen mit mittlerer Wirkung wird der Blutspiegel nur mehrere Stunden aufrechterhalten, während bei den kurzwirkenden Präparaten kaum 1 Std Blutkonzentration und Wirkung vorhanden sind und schließlich bei den ultrakurzwirkenden

Tabella I

Handels- präparat	Konstitution	Fp	Harnausscheidungsprodukt	Fp	Menge	Zeit	Bemerkungen
Veronal		176 (IV) 181 (III) 183 (II) 188 (I)	unverändert	70—90 %	70—90 % Mensch	5—7 Tage und länger	
Veronal-Natr.	5,5-Diäthylbarbitursäure						
Medinal			als Veronal		70—90 % (Mensch)	5—7 Tage und länger	
Luminal		155 (V) 157 (IV)	teils unverändert teils als 5-Äthyl-5-(p-hydroxyphenyl)-barbitursäure	225—226	10—15 % (Mensch)	5 Tage und länger	
Phenobarbital		160 (III)			10—20 % (Mensch) (nach BUTLER 1939, LER 1952, CERRY 1955)		
Phenobarbitone		167 (II)					
Phenemal	5,5-Phenyläthylbarbitursäure	175 (I)					
Sevinal							
Luminal-Natr.			wie Luminal				
Preminal		179	teils unverändert		4 % (Mensch) (nach BUTLER und BUSH 1939) <1 % (Hund) (nach BUTLER 1952)	5 Tage und länger	
Mebaral							
Phenitone							
Mephobarbital	5,5-Phenyl-1-methylbarbitursäure		teils als Luminal		20 % (nach BUTLER 1952)		

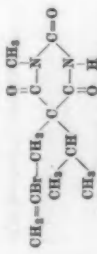
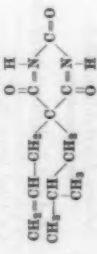
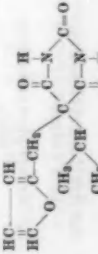
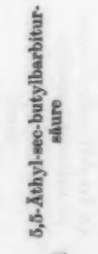
Tabelle 1 (Fortsetzung)

Handels- präparat	Konstitution	Fp.	Harnausscheidungsprodukt	Fp.	Menge	Zeit	Bemerkungen
Phanodorm Cyclobarbital Äthylhexa- bital		173	teils unverändert teils als Cyclohexenonylmethyl- barbitursäure	221—222  (nach HALBER- KANN und RATCHE)	2—6% 8—18% (Mensch)	2—3 Tage 2—3 Tage	
Phanodorm- Calcium Evipan Evipal Hexobarbi- tal Hexabital		146	teils unverändert, teils als 5-Cyclohexenonylmethyl- barbitursäure	wie Phanodorm 	0,1—0,2% ? 2,3—2,8% (nach WEISE) 5—6% (nach BUSH u. a.) (Hund)	höchstens 24 Std ?	
Evipan-Natr. Medomin		174	als Cycloheptenonyl-äthyl- barbitursäure	wie Evipan 	0,4% (Mensch) 4% (Kaninchen) (nach PULVER)	höchstens 24 Std	
	5,5-Cycloheptenyl-äthyl- barbitursäure				(weiterhin Spuren zweier Keto- produkte Fp 141—142; 162—164)		

Stadadorum Amytal Amobarbital	$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{H} \\ \quad \\ \text{CH}_2 - \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{N} \diagdown \\ \diagdown \text{N} \diagup \end{array} \begin{array}{l} \diagup \text{O} \diagdown \\ \diagdown \text{O} \diagup \end{array} \\ \quad \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{C}_6\text{H}_5 \quad \text{O} \end{array}$	156	als Äthyl-(3-hydroxyisomyl)-barbitursäure	187—188 (Hunde)	67% (isotop)	48 Std
	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{CH}_2 - \text{C} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{O} \diagdown \\ \diagdown \text{N} \diagup \end{array} \begin{array}{l} \diagup \text{O} \diagdown \\ \diagdown \text{N} \diagup \end{array} \\ \quad \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{C}_6\text{H}_5 \quad \text{O} \end{array}$			35% (Kristall) (Hunde) (nach MAY. NERT 1952)		48 Std
Nembutal Pentobarbital	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2 - \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{O} \diagdown \\ \diagdown \text{N} \diagup \end{array} \begin{array}{l} \diagup \text{O} \diagdown \\ \diagdown \text{N} \diagup \end{array} \\ \quad \quad \\ \text{C}_6\text{H}_5 \quad \text{C}_6\text{H}_5 \quad \text{O} \end{array}$	114 (II) 129 (I)	als 5-Äthyl-5-(3-hydroxy-1-methylbutyl)-barbitursäure	209—210	33—36% (l-Form) 15% (d-Form) (Hunde) (nach MAX. NERT u. VAN DYKE 1949) 15% (Mensch) (nach BRODIE)	Nembutal = Na-Salz Pentobarbital = freie Säure
	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{CH}_2 - \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{O} \diagdown \\ \diagdown \text{N} \diagup \end{array} \begin{array}{l} \diagup \text{O} \diagdown \\ \diagdown \text{N} \diagup \end{array} \\ \quad \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{C}_6\text{H}_5 \quad \text{O} \end{array}$				27—31% (Mensch) (nach REICHE u. HALBER. KANN 1927)	7 Tage
Dial Curral Allobarbitone Dallynal	$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{H} \\ \quad \\ \text{CH}_2 - \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{O} \diagdown \\ \diagdown \text{N} \diagup \end{array} \begin{array}{l} \diagup \text{O} \diagdown \\ \diagdown \text{N} \diagup \end{array} \\ \quad \quad \\ \text{CH}_2 - \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{O} \diagdown \\ \diagdown \text{N} \diagup \end{array} \begin{array}{l} \diagup \text{O} \diagdown \\ \diagdown \text{N} \diagup \end{array} \\ \quad \quad \\ \text{O} \quad \text{H} \quad \text{O} \end{array}$	174	unverändert			
	5,5-Diallylbarbitursäure					
Nunäl Alurate Aprobarbital Allylpropional Allonal	$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{H} \\ \quad \\ \text{CH}_2 - \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{O} \diagdown \\ \diagdown \text{N} \diagup \end{array} \begin{array}{l} \diagup \text{O} \diagdown \\ \diagdown \text{N} \diagup \end{array} \\ \quad \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH} \quad \text{CH}_3 \\ \quad \\ \text{CH}_2 \quad \text{CH}_2 \end{array}$	130 (IV) 133 (III) 139 (II) 142 (I)	unverändert		13—24% 3—5 Tage im Allonal und Somnifen enthalten	
	5,5-Isopropylallylbarbitursäure					

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Handelspräparat	Konstitution	Fp.	Harnausscheidungsprodukt	Fp.	Menge	Zeit	Bemerkungen
Noclat	$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{H} \\ \parallel \quad \diagup \\ \text{CH}_3-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{C}-\text{N}-\text{C}=\text{O} \\ \quad \quad \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH} \quad \text{CH}_3 \quad \text{H} \\ \text{5,5-Isopropyl-}\beta\text{-bromallyl-} \\ \text{barbitursäure} \end{array}$	179 (III) 180 (II) 183,5 (I)	teils unverändert teils als 5,5-Acetyl-iso- propylbarbitursäure	258—259	1—3%		
Nostal	$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{H} \\ \parallel \quad \diagup \\ \text{CH}_3-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{C}-\text{N}-\text{C}=\text{O} \\ \quad \quad \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH} \quad \text{CH}_3 \quad \text{H} \\ \text{5,5-Isopropyl-}\beta\text{-bromallyl-} \\ \text{barbitursäure} \end{array}$		$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{H} \\ \parallel \quad \diagup \\ \text{CH}_3-\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}-\text{N}-\text{C}=\text{O} \\ \quad \quad \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH} \quad \text{CH}_3 \quad \text{H} \end{array}$		12—16% (Mensch) (nach HAL- BEKANN u. REICHE 1927)		
Pernacton	$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{H} \\ \parallel \quad \diagup \\ \text{CH}_3-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{C}-\text{N}-\text{C}=\text{O} \\ \quad \quad \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH} \quad \text{CH}_3 \quad \text{H} \\ \text{5,5-Isobutyl-}\beta\text{-bromallyl-} \\ \text{barbitursäure} \end{array}$	132	teils unverändert teils als 5,5-Acetyl-iso- butylbarbitursäure	194	0,1—0,5% (Mensch) (FRETWURST, HALBEKANN u. REICHE 1930)		
Narconumal	$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{CH}_3 \\ \parallel \quad \diagup \\ \text{CH}_3-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{C}-\text{N}-\text{C}=\text{O} \\ \quad \quad \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH} \quad \text{CH}_3 \quad \text{H} \\ \text{5,5-Isopropyl-allyl-1-methyl-} \\ \text{barbitursäure} \end{array}$		als 5-Allyl-5-isopropylbarbitur- säure		Spur (nach BUT- LER u. BUSH 1940)		nicht mehr im Handel

Eunarcen		107—109	wie Noctal?		
Sandoptal Allobarbital		138—139		20—25% (Mensch) (nach KAISER 1932)	3—4 Tage nur noch in Optalidon ¹ u. Profundol ¹ verwendet
Dermovit		172	unverändert	2—3% (nach FRIE- WURST)	2—3 Tage nicht mehr im Handel
Butsodol Butabarbital Neravan		168—170	teils unverändert teils als Butabarbital-carboxyl- säure	3—5% 29—35% (Hund) (nach MAY- NERT u. LOAIN 1955)	in Tridomalt ¹ und Tri- sommin ¹ 48 Std

¹ Kombinationspräparate

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Handels- präparat	Konstitution	Fp.	Harnausscheidungsprodukt	Fp.	Menge	Zeit	Bemer- kungen
Cyclopal	5,5-Cyclopentenylallyl- barbitursäure	140—143					
Delvinal	5,5-Äthyl-(1-methyl-1-bute- nyl)-barbitursäure	162—163					
Vinbarbital							
Ipral	5,5-Äthyl-isopropylbarbitur- säure	200—203					
Probarbital							
Neonal	5,5-n-Butyl-äthylbarbitur- säure	127—130	als 5-Äthyl-5(3-hydroxybutyl)- barbitursäure	152—153	10—20% (Hund) (nach MAY- NEERT 1951)		
Butethal							
Soneryl							
Ortal	5,5-Äthyl-n-hexylbarbitur- säure	122—125					
Hexethal							
Rutonal	5,5-Methyl-phenylbarbitur- säure	220—223	unverändert		25%		
Seconal	5,5-Allyl-(1-methylbutyl)- barbitursäure	96—100	schnell abgebaut				in Tridomal ¹ und Tri- somin ¹
Sigmodal	5,5-sec-Amyl- β -bromallyl- barbitursäure	169—171					in Tempi- dorm ¹
Vesperone	5,5-Amyl- β -allylbarbitursäure						
Nor-Evipal	5,5-Allyl-bromallylbarbitur- säure	172					
	5-(1-Cyclohexen-1-yl)- 5-methylbarbitursäure	208—214	teils unverändert teils als „Keto-Nor-Evipal“	214—219	13% 20% (nach BUSH, BUTLER u. DICKISON 1953)		nicht in Tabletten
Rectidon	5,5-Isoamyl- β -bromallyl- barbitursäure	162—163					

¹ Kombinationspräparate

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Handelspräparat	Konstitution	Fp.	Harnausscheidungsprodukt	Fp.	Menge	Zeit	Bemerkungen
Thiobarbital Thiobarbitone	$ \begin{array}{c} \text{O} \quad \text{H} \\ \parallel \quad \diagup \\ \text{C}_6\text{H}_5 - \text{C} - \text{N} - \text{C} - \text{SNa} \\ \diagdown \quad \parallel \\ \text{C}_6\text{H}_5 - \text{C} - \text{N} - \text{C} - \text{O} \end{array} $		beim Hund weder unverändert noch als Veronal aufgefunden (nach BUSH u. BUTLER) teils unverändert teils als Veronal	20 % 10 % (nach R.A.-VENTOS 1954)			
Thiophenobarbital Thiophenobarbitone	5,5-Diäthyl-2-thiobarbitursäures Natrium		teils unverändert teils als Luminal	15 % 35 % (nach R.A.-VENTOS 1954)			
Thiethamyl Thiamylal Sodium	5-Äthyl-5-isoamyl-2-thiobarbitursäures Natrium						
Thiogenal	5-Methylthioäthyl-5-(1-methylbutyl)-2-thiobarbitursäures Natrium	152—154 (freie Säure)					
Baytinal	5-Allyl-5-(1-methylpropyl)-2-thiobarbitursäures Natrium	143—147 (freie Säure)	unverändert ?		< 5 % (Hunde) (nach WIESE u. Koss 1954)		
Surital	5-Allyl-5-(1-methylbutyl)-2-thiobarbitursäures Natrium						
Thionarcon	5-Äthyl-5-butythiomethyl-2-thiobarbitursäures Natrium						

Mitteln durch schnelle Barbitursäurespeicherung im Fettgewebe nur noch minutenlange Narkose zu erreichen ist¹.

Aber nur vom Blutspiegel des *unveränderten* Barbitals ist die Wirkung abhängig. Oxydationsprodukte sind trotz der verhältnismäßig geringen Molekülveränderung praktisch unwirksam. Zu den *langwirkenden* Barbitalen zählen Veronal, Luminal, Prominal. *Mittlere* Wirkung haben unter anderem Sandoptal, Stadadorm, Numal, Dial, Pernocton, Noctal, Butabarbital. Es folgen die *kurzwirkenden* Barbitale (Phanodorm, Medomin, Nembutal, Seconal) und die *ultrakurzwirkenden*, bei denen es sich außer Evipan und Eunarcon um Thiobarbiturate (Trapanal, Inactin, Thiogenal, Surital) handelt. Die Vorteile der verschiedenen Wirkungsdauer sucht man neuerdings durch sog. Stufenschlafmittel zu nutzen, die je ein lang-, mittel- und kurzwirkendes Präparat in verhältnismäßig geringer Dosis enthalten und nacheinander zur Wirkung gelangen sollen (z. B. Trisomnin, Tridomal).

Der Blutspiegel wird durch folgende Faktoren beeinflusst:

1. Durch die Resorptionsgeschwindigkeit (z. B. PAULUS).
2. Wasser- und Fettlöslichkeit der Substanz. Da die alkyl- und arylsubstituierte freie Barbitursäure schlecht wasserlöslich ist, erfolgt die Ausscheidung durch die Niere nur langsam.
3. Große Affinität zum Fettgewebe bei den Thiobarbituraten (SHIDEMAN u. Mitarb.). Das Konzentrationsverhältnis kann nach Stunden bereits bei Fettgewebe und Plasma wie 100:1 sein! Für nicht sulfurierte Barbiturate ist eine besondere Abwanderung ins Fettgewebe nicht erwiesen.

4. Molekülveränderungen durch den Stoffwechsel.

Als Ursache für den Wirkungsverlust der Oxydationsprodukte wird deren bessere Wasserlöslichkeit angesehen, so daß es nicht zu einer Anreicherung in den Lipoiden der Nervenzellen kommen soll. Aber bis heute konnte der pharmakologische Wirkungsmechanismus der Barbiturate nicht eindeutig geklärt werden, so daß auch bei der Deutung der Wirkungsaufhebung Vorsicht walten muß. Dies gilt nicht nur für den Stoffwechselabbau der Barbiturate, sondern auch für „Antagonisten“, wie z. B. Methyläthylglutarsäureimid, das intravenös gegeben rasches Erwachen trotz hohem Barbitursäure-Blutspiegel bewirken kann.

Historischer Überblick. Seit der Synthese des Malonylharnstoffes durch A. v. BAEYER im Jahre 1863 (er nannte die Substanz Barbitursäure „nach einer von ihm damals besonders verehrten Barbara“, wie H. LUDWIG berichtet) vergingen fast 20 Jahre, bis Veronal erstmals hergestellt wurde und 40 Jahre, bis es durch FISCHER u. v. MERING in die Therapie eingeführt wurde (1903). 1912 folgte Luminal, und in den letzten 40 Jahren haben sich mehr als 30 Barbiturate nach und nach eingebürgert. Obwohl diese neuen Schlafmittel ausgedehnte Verwendung

¹ GOODMAN und GILMAN nennen folgende zeitlichen Grenzen: „lang“ über 6 Std; „mittel“ 3–6 Std; „kurz“ 1–3 Std; „ultrakurz“ unter 1 Std.

fanden, blieb das Stoffwechselschicksal der meisten von ihnen bis in die letzten Jahre hinein unerforscht. Bei Veronal fand man die unveränderte Substanz fast vollständig im Urin wieder, aber alle anderen Barbiturate wiesen ein mehr oder weniger großes Ausscheidungsdefizit auf. 1927 fanden HALBERKANN u. REICHE das erste im Stoffwechsel unveränderte Ausscheidungsprodukt eines Barbiturats, nämlich nach Noctalaufnahme 5,5 Isopropylacetylbarbitursäure. HALBERKANN u. FRETWURST (Hamburg) haben in den folgenden Jahren auch weitere Oxydationsprodukte von Phanodorm, Pernocton, Numal und Dormovit (s. Tabelle) gefunden. Viele Jahre später wurden weitere Beiträge zu diesem Problem unter anderem von BUTLER u. BUSH, MAYNERT u. VAN DYKE, BRODIE und RAVENTÓS geliefert.

Erst 1954 fand z. B. BUTLER ein Oxydationsprodukt des Luminals, und 1957 wurde von GOLDSCHMIDT u. Mitarb. über Oxydationsprodukte von Veronal berichtet, die in Spuren entdeckt worden waren. Ohne Zweifel hängt es mit der Schwierigkeit des Nachweises zusammen, daß erst jetzt mit Hilfe moderner Methoden experimentelle Beiträge zu diesem Problem geliefert wurden. Die Nachweistchnik soll daher besonders gewürdigt werden (s. S. 124 ff.).

Nach dem jetzigen Stand der Forschung ergibt sich folgendes Bild über intravitale Abbaumöglichkeiten der Barbitale (zum Teil nach RAVENTÓS) und über die unverändert zur Ausscheidung gelangenden Restmengen.

RAVENTÓS nennt 4 Arten von Abbaureaktionen:

- a) Oxydation von Substituenten am C₅-Atom mit Bildung von Keto-, Hydroxy- und Carboxybarbitursäuren;
- b) Verluste von N-Alkyl-Radikalen;
- c) Entschwefelung von Thiobarbituraten;
- d) hydrolytische Öffnung des Barbitursäurerings.

Diese Einteilung kann wie folgt nach zum Teil eigenen Ergebnissen erweitert werden (Fragezeichen besagen, daß die Angaben unsicher oder hypothetisch sind):

Unverändert werden ausgeschieden (in Prozent der aufgenommenen Menge):

1. Veronal	fast 100	12. Dormovit	2—3
2. Dial	27—31	13. Prominal	1—4
3. Rutonal	25	14. Noctal	1—3
4. Sandoptal	20—25?	15. Evipan	Spuren bis 2,8?
5. Numal	13—24	16. Kemithal	2,15?
6. Thioveronal	20?	17. Pernocton	0,1—0,5
7. Thioluminal	15?	18. Thiopental	0,3
8. Luminal	10—15	19. Medomin	Spuren
9. Nor-Evipan	13	20. Vesperone	Spuren
10. Phanodorm	2—6	21. Stadadorm	Spuren
11. Butabarbital	3—5		

Verlust des Schwefels führt

- bei Thiopental zu ?
- bei Kemithal zu 2,7? Cyclohexenylallylbarbitursäure
- bei Thioveronal zu 10 Veronal
- bei Thioluminal zu 35 Luminal

Hydrolytischer Bromverlust tritt ein bei

Noctal	Rectidon?
Pernocton	Sigmodal?
Eunarcon?	Vesperone

Keto-Derivate entstehen teils durch hydrolytische Bromabspaltung, teils durch Oxydation am sekundären C-Atom des C₅-Radikals:

Evipan	Vesperone?
Kemithal	Eunarcon?
Medomin	Cyclopal?
Noctal	Sigmodal?
Pernocton	Rectidon?
Phanodorm	

Hydroxy-Derivate werden durch Oxydation am sekundären oder tertiären C-Atom eines C₅-Radikals gebildet bei

Neonal	Stadadorm
Luminal	Rutonal?
Pentobarbital (Nembutal)	Evipan?

Carboxylderivate entstehen durch Oxydation am endständigen C-Atom eines C₅-Radikals bei

Butabarbital, Pentothal (Trapanal), Seconal?

N-Alkyl-Verlust: Evipan, Gemonil, Narconumal, Prominal, Eunarcon?

Es sei ausdrücklich erwähnt, daß es sich bei den vorstehenden Angaben größtenteils um *Ergebnisse aus Tierversuchen* handelt.

Die Öffnung des Barbitursäurerings und Zerfall des Moleküls in mehrere Bruchstücke wurde schon frühzeitig angenommen (KÖNIG u. KLUGE) und inzwischen auch intra vitam nachgewiesen. Allerdings scheinen nicht große Bruchstücke zu entstehen, wie es bei der alkalischen Hydrolyse der Barbitursäure in vitro (s. S. 116) der Fall ist, sondern der Abbau scheint bis zu CO₂ und NH₃ weiterzugehen. Bereits wenige Minuten nach intravenöser Verabreichung von mehreren Barbituraten mit unterschiedlicher Wirkungsdauer wurden Spuren der radioaktiv markierten Präparate als CO₂ in der Ausatemungsluft gefunden (BLOCK u. EIGHT), aber nur bis zu 1% der Gesamtmenge injizierter Radioaktivität.

Auch nach anderen Autoren scheint die Ringspaltung für den Barbiturat-Abbau von untergeordneter Bedeutung zu sein (VAN DYKE, SCUDI u. TABERN; MAYNERT u. VAN DYKE; TAYLOR, RICHARDS u. TABERN; ROTH, LEIFER, HOGNESS u. LANGHAM).

Bei gerichtlichen Fällen wird man demnach mit einer Nachweismöglichkeit von Ringspaltestücken als Metaboliten kaum zu rechnen haben.

Die Verhältniszahlen in den obigen Tabellen sind als grobe Rahmenciffern zu betrachten. Im Einzelfalle hängt die jeweilige Ausscheidungsquote beim Menschen — abgesehen vom verwendeten Präparat — von der Applikationsart, der Gewöhnung, der Gesamtstoffwechselleistung und der durch die Größe der Barbiturat-Dosis stark beeinflussten Stoffwechselintegrität des Körpers ab.

Im folgenden seien einzelne wichtige Untersuchungsergebnisse hierzu referiert:

Veronal bildet unter allen gebräuchlichen Barbituraten eine Ausnahme, als es praktisch unverändert¹ und fast 100%ig wieder ausgeschieden wird. 70–90% finden sich im Urin, geringe Mengen im Kot und im Schweiß, bzw. den Hautausscheidungen (Epithelien, Talg, Haare) (WEINIG u. JAHN, WEINIG u. SCHMIDT, PAULUS). Da die Niere bei Veronal die Hauptentgiftungsleistung zu vollbringen hat, ist es verständlich, daß Störungen der Nierenfunktion bereits nach narkotischen Veronaldosen zum Tode führen können. Bei experimenteller Nephritis (durch Kaliumchromat, Weinsäure oder Uranylacetat) konnte die Veronalausscheidung stark vermindert werden (MURPHY, KOPPANYI). Bei Total-Nephrektomie ist die Überlebenszeit nach Veronalgabe stark verkürzt (MASSON u. BELAND, HIRSCHFELDER u. HAURY). Nach den gleichen Autoren ist auch für die Entgiftung des Körpers nach Luminalaufnahme die Nierenfunktion notwendig. Wahrscheinlich trifft dies auch für alle anderen Barbitale zu, die mit dem Harn bis zu einem gewissen Prozentsatz unverändert ausgeschieden werden. Die übrigen Mittel, die nur in Spuren oder überhaupt nicht unverändert im Harn nachweisbar sind, brauchen eine funktionstüchtige Leber als wichtigstes Organ für ihre „Entgiftung“. Leberschäden durch Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff oder Phosphor ergeben ein starkes Anwachsen der Schädlichkeit von Stadolorm, Nembutal und Evipan, wie CAMERON u. DE SARAM; KELLY u. SHIDEMAN; MARTIN, HERRELICH u. CLARK; PRATT u. Mitarb. sowie TATUM, NELSON u. KOZELKA zeigen konnten. Die letztgenannten Autoren wiesen darauf hin, daß in der geschädigten Leber eine ungewöhnlich große Menge Amytal zurückbehalten wird, so daß sich durch die verzögerte Entgiftung schließlich eine Nachweismöglichkeit ergab, *insofern, als man bei krankhaft veränderter Leber eine bessere Aussicht hat, Schlafmittel nachweisen zu können*. Auch TSUKAMOTO u. Mitarb. fanden bei Ratten, die sonst kein unverändertes Phanodorm ausschieden, nach 50%iger Hepatektomie das Auftreten von Phanodorm im Harn. *Diese Tatsache hat für die forensische Toxikologie besondere Bedeutung*. Die Niere ist dagegen bei solchen Barbitalen von geringerer Bedeutung, die in der Leber abgebaut werden. HIRSCHFELDER u. HAURY konnten nach Nephrektomie keinen Wirkungswandel von Dial, Neonat und Phanodorm sehen. Andererseits glauben MASSON u. BELAND, daß die Niere an der Entgiftung von Dial, Neonat, Phanodorm und Delvinal neben der Leber beteiligt ist. In vitro-Versuche von MARTIN, HERRELICH u. CLARK hatten zum Ergebnis, daß der Abbau von Evipan hauptsächlich durch die Leber, in geringerem Maße aber auch durch Skelettmuskulatur und Milz erfolgt, während Niere, Gehirn und sauerstoffreiches Blut keine Wirkung hatten.

COOPER u. BRODIE fanden 1954 bei Versuchen mit Leberschnitten zugesetztes Evipan, zum Teil umgewandelt als Keto-Evipan, WINTERS, SECTOR, WALLACH u. SHIDEMAN konnten 1955 mit ähnlicher Technik aus Thiopental das schwefelfreie analoge Pentobarbital nachweisen.

TAKABATAKE führte 1955 ähnliche Versuche durch. Seine Methodik sei als Beispiel für die Arbeitstechnik zur Erzielung einer sog. Biotransformation von Barbitalen geschildert, vor allem, weil dieser japanische Autor sich mit dem in Deutschland wohl am meisten verwendeten Phanodorm befaßte.

500 mg Leberschnitte von weiblichen Ratten wurden in 50 ml-Erlenmeyer-Kolben unter Verschuß mit verschiedenen Mengen Phanodorm in eine Lösung von insgesamt 10 ml Krebs-Ringer-Phosphatpuffer ($p_H = 7,4$) gebracht, mit O_2 gesättigt und mit 0,2% Glucose versetzt. Die Ansätze wurden in einer Warburg-Apparatur bei 38° für $\frac{3}{4}$ –6 Std geschüttelt mit einer Frequenz von etwa 120/min. Sauerstoff wurde zu Beginn der Inkubation 1 min lang durchgeblasen. Nach der

¹ Siehe GOLDSCHMIDT u. WEHR (1957), S. 134.

Inkubation wurden die K lbechen 5 min lang in ein kochendes Wasserbad eingetaucht und dadurch der Fermentinhalt inaktiviert. Dann wurde angesäuert, mit Äther extrahiert, der Abdampfungsr ckstand papierchromatographiert und die getrennten Substanzen eluiert und bei den für Barbiturat typischen Wellenlängen spektrophotometrisch gemessen. Die analytische Ausbeute soll bei der verwendeten Methodik 90% betragen. TAKABATAKE konnte aus seinen Ansätzen mit steigenden Inkubationszeiten steigende Mengen des Phanodorm-Umwandlungsproduktes („3-Ketophanodorm“)¹ nachweisen. Wenn 500 γ Phanodorm zugesetzt worden waren verteilten sich die Mengen wie folgt:

Die Versuche zeigen, daß die Leber Phanodorm in verhältnismäßig kurzer Zeit auch *in vitro* zu oxydieren vermag. Bei gleichbleibender Zeit von 3 Std für die Inkubation war die Ausbeute des Keto-produktes proportional den zugesetzten Phanodormmengen (zwischen 256 und 625 γ ansteigend) von 51–123 γ .

Für die Frage der postmortalen Abbauvorgänge sind derartige Untersuchungen nicht ohne Bedeutung, denn es zeigt sich, daß offenbar auch nach dem Tode bis zur autolytischen Gewebezersetzung fermentative Vorgänge, „supravitale Reaktionen“ weiterlaufen und zu einer Veränderung der Giftkonzentration führen können.

Versuche über den Abbau von Barbitalen *in vitro* von DORFMAN u. GOLDBAUM (1947) mit Gewebsmaterial ergaben, daß die Leber in der Lage ist, den Malonylharnstoffring aufzubrechen. Die Geschwindigkeit mit der das geschieht, hängt von der Seitenkette ab. Kaninchenleberschnitte bauen Pentothal, Seconal, Amytal, Pentobarbital und in geringem Ausmaß auch Numal ab. Leberbrei zeigte weniger Aktivität als Leberschnitte, während homogenisierte Leber keinen Effekt hatte. Das einzige Barbiturat, das auch durch Nierenschnitte und in geringem Umfang auch durch Gehirn abgebaut wurde, war Pentothal. Daraus wurde geschlossen, daß die Leber in der Lage ist, sowohl Barbitursäure- als auch Thiobarbiturs ureringe aufzuspalten, während die Niere nur Thiobarbiturs uren aufspalten kann. Muskel- und Gehirnbrei konnten keines der angewendeten Barbiturate abbauen.  ber die Art des Abbaues wurde von den Autoren keine Aussage gemacht. Die Beobachtungen stimmen mit einer Angabe von MOUSEL u. LUNDY (zit. DORFMAN u. GOLDBAUM)  berein, daß bei Lebercirrhose eine verstärkte Thiopental-Narkose zu beobachten ist. Im allgemeinen kann aber offenbar die Niere die Tätigkeit der Leber übernehmen, was manche Untersucher zu dem falschen Ergebnis gebracht hat, die Leber könne kein Thiopental abbauen.

Evipan wird zum größten Teil in noch unbekannter Weise abgebaut. Zur Ausscheidung gelangen bei Hunden nach einmaliger narkotischer Dosis mindestens 4 Substanzen (BUSH, BUTLER u. DICKISON): Spuren unveränderten Evipans, 0,2% 5-Cyclohexenyl-5-methyl-barbitursäure, etwa 1,5% 5-Ketohexenyl-5,1-dimethyl-barbitursäure und etwa 0,6% 5-Ketohexenyl-5,1-dimethylbarbitursäure (vermutlich Isomeres).

TOCHINO dagegen nimmt an, daß es sich nicht nur um Ketoprodukte handelt, sondern auch um Hydroxyderivate. Er benutzte allerdings Kaninchen und reicherte die Substanzen durch fortgesetzte intravenöse Injektionen an (10–40 mg Evipan je

Tabelle 2

Inkubationszeit in Std	Phanodormausbeute in γ	Keto-Phanodorm in γ
0,75	416	56
1,5	367	83
3	271	104
6	246	137
3 ¹	439	0

¹ Der letzte Ansatz wurde 3 Std inkubiert, war aber vorher in ein kochendes Wasserbad getaucht worden.

¹ Siehe S. 112.

Kilogramm), die jeweils beim Erwachen des Tieres aus der vorausgegangenen Narkose gegeben wurden. Er fand als Hauptstoffwechselprodukte 5-Cyclohexenonyl-1,5-dimethylbarbitursäure und das entsprechende Ketoderivat, machte aber keine Angaben über Ausscheidungsquoten. Mit jeder Injektion stieg der Blutsiegel des Cyclohexenonyl-Derivates (bis auf etwa 14 mg-% nach der 8. Dosis), während der Evipanblutsiegel fast konstant geblieben war (3–4 mg-%).

TOCHINO führt das Versagen von Leberhomogenisat bei Barbitursäureabbauversuchen darauf zurück, daß das Cytochrom-c-Cytochromoxydasesystem hier gestört und dadurch eine „Evipan-Hydroxylase“ gehemmt wird. Nach Zusatz von KCN zum Reaktionsansatz, wodurch eine Hemmung der Cytochromoxydase erzielt wurde, konnte das Leberhomogenisat 5mal soviel Evipan hydroxylisieren als vorher.

Einen weiteren Einblick in mögliche Reaktionsabläufe gibt die Tatsache, daß Ascorbinsäure in der Lage ist, Oxydationen an aromatischen Kernen durchzuführen, die zu den gleichen Produkten führen, wie sie bei biologischen Oxydationen auftreten. BRODIE, AXELROD, SHORE u. UDENFRIEND fanden, daß mit Hilfe eines Reaktionsansatzes von Ascorbinsäure, Eisen-II-Ionen, Äthylendiamintetraessigsäure und Substrat Hydroxylierungen bei Acetanilid, Anilin, Salicylsäure, Antipyrin, Acetphenetidin, Theophyllin, Chinolin und Tyramin zu erzielen waren. Nach 2 Std bei 37° in der Schüttelapparatur in O₂-Atmosphäre waren 3–30% umgewandelt. TOCHINO wandte dieses Ascorbinsäuremodell-Oxydations-System auf Barbitale an und fand bei Evipan die gleichen Umwandlungsprodukte (Cyclohexenonyl- bzw. Cyclohexenonyldimethylbarb.) wie bei der biologischen Transformation. Der gleiche Autor beobachtete auch, daß Ascorbinsäuremangel bei den Versuchstieren (Meerschweinchen) eine Verlängerung der Schlafzeit nach Barbitalverabreichung bewirkte. Tägliche Vitamin C-Gaben führten wieder zu Normalisierung der Barbitursäurewirkung. TOCHINO führt die längere Schlafzeit bei Vitamin C-Mangel auf die verminderte Stoffwechselleistung der Leber zurück, die durch Vitamin C-Mangel bedingt wird.

Der Abbau von Barbitalen scheint auch hiernach wiederum von dem Stoffwechselvermögen des Organismus, insonderheit der Leber, abzuhängen. Offenbar kommt bei ein und demselben Barbital und bei der gleichen Tierart stets das gleiche Prinzip zur Wirkung, ein Mechanismus, der gesetzmäßig abläuft und die bisher bekannten Umwandlungsprodukte in etwa gleicher Menge liefert. TSUKAMOTO fand z. B. bei Kaninchen unabhängig von der Dosis nach einem 48 Std Veratreichung stets zwischen 41–48% der aufgenommenen Phanedorm-Menge als Keto-Phanedorm wieder. Lediglich die Ausscheidungs-dauer richtete sich nach der aufgenommenen Menge: Bei 200 mg/kg war die Ausscheidung in 4 Std und bei 400 mg/kg in 48 Std beendet. Kaninchenleber hat eine besonders große Abbaufähigkeit für Barbitale und eignet sich deshalb besonders gut für derartige Untersuchungen. Auf die Verhältnisse beim Menschen lassen sich Tierversuche nur bedingt übertragen.

Von Luminal werden im Harn nur 10–15% unverändert innerhalb von mehreren Tagen ausgeschieden. Früher vermutete man, daß Luminal zum Teil als Phenyläthylacetylarnstoff ausgeschieden wird (KÖNIG u. KLUGE, KAISER) und überhaupt nicht unverändert im Harn erscheint (NOLTE). Später wurde Luminal in vielen Vergiftungsfällen nachgewiesen, häufig aber auch nicht erfaßt. Erst 1954 gelang es BUTLER, beim Hund ein Oxydationsprodukt des Luminals, die p-Hydroxyphenyläthylbarbitursäure aufzufinden. Diese Substanz „Hydroxyluminal“, wurde bei einem Hund nach 3 Wochen dauernder täglicher Luminalverabreichung (Mengenangabe fehlt) aus dem Sammelharn in einer Gesamtmenge von 1,54 g isoliert, während im gleichen Versuch nur 0,29 g unverändertes Luminal zu finden war. Die Substanz kommt hauptsächlich gebunden im Hunde-Urin vor und muß

erst durch Säurehydrolyse frei gemacht werden. Auffallend war bei dieser Beobachtung, daß es trotz zahlreicher Arbeiten und toxikologischer Analysen vorher noch keinem Untersucher gelungen war, diese Ausscheidungs-substanz zu finden, ebenso wenig wie Phenyläthylacetylarnstoff nach Luminal ausgeschieden und gefunden wurde.

CURRY (1955) stellte fest, daß im Leichenharn des Menschen die Hydroxy-Verbindung des Luminals in nicht gebundener Form vorliegt, während BUTLER (1956) beobachtete, daß beim Hund das Ausscheidungsprodukt vorwiegend als Glucuronid gebunden, beim Menschen aber nur teilweise gebunden, und zwar mehr als Sulfat, weniger als Glucuronid vorliegt. Die Ausscheidung dauert mehrere Tage. Hydroxyluminal ist pharmakologisch in Dosen bis zu 1 g/kg unwirksam. BUTLER betont, daß man der Hydroxylierung größte Bedeutung für die Entgiftung von Luminal zuerkennen müsse. ALGERI u. MCBAY haben 1956 ebenfalls dieses Hydroxy-Produkt in Luminalvergiftungsfällen beim Menschen beobachtet. Auch SEIFERT gibt einen Hinweis auf Luminalausscheidungs-substanzen, jedoch ohne den Versuch einer näheren Charakterisierung (s. hierzu unsere Erfahrungen S. 136).

BUTLER hat mit synthetischem Hydroxyluminal Versuche über die Verweildauer im Plasma eines Hundes gemacht, wobei sich herausstellte, daß nach schneller intravenöser Injektion eines Natriumsalzes von Hydroxyluminal (100 mg/kg) innerhalb einer Stunde die Plasmakonzentration von 57 mg/Liter auf 50 mg/Liter abgesunken ist. BUTLER nimmt an, daß Hydroxyluminal offenbar nur sehr langsam aus Luminal gebildet wird und eine viel kürzere Verweildauer im Plasma hat. Die von ihm gefundene Menge p-Hydroxyluminal war starken Schwankungen unterworfen. Bei einem Manne, der über längere Zeit hinweg täglich 0,29 g Luminal erhalten hatte, wurden 64 mg/Liter Hydroxyluminal im Urin gefunden. Darunter waren 49% frei und 51% an Schwefelsäure gebunden. Ein zweiter Mann hatte 10 Tage lang 0,6 g Prominal täglich erhalten, das sich nach Demethylierung im Organismus wie Luminal verhält (s. S. 97). Fünf Tage nach der letzten Prominalaufnahme enthielt der gesammelte Harn 210 mg/Liter Hydroxyluminal, darunter 46% frei und 54% als Sulfat. Zu der gleichen Zeit war die Plasmakonzentration an Luminal 40 mg/Liter. Prominal war nicht mehr festzustellen. Beim Hund dagegen wird kaum ungebundenes Hydroxyluminal ausgeschieden, nach Einwirkung von β -Glucuronidase können fast $\frac{2}{3}$ der durch Säurehydrolyse erzielbaren Gesamtmenge extrahiert werden. Hydroxyluminal ist also beim Hund vorwiegend an Glucuronsäure gebunden. Bei den 2 Vergiftungsfällen von ALGERI u. MCBAY war die ausgeschiedene Menge an Hydroxy-Substanz größer als die des unveränderten Luminals. BUTLER konnte keine Gesamtausscheidungsverhältnisse angeben, da die Urinproben nicht über genügend lange Zeit gesammelt worden waren. Bei dem Mann, der täglich 290 mg Luminal „über lange Zeit“ erhalten hatte, wurden in einer Probe des Sammelharnes 19 mg Luminal und 11 mg Hydroxyluminal gefunden. Bei drei weiblichen Hunden waren BUTLERs Ergebnisse sehr unterschiedlich. Sie werden in der Tabelle 3 gebracht, leider fehlt die Dosierung des Luminals.

Tabelle 3

Hund	Urin gesammelt	Unverändertes Luminal	Hydroxyluminal nach Hydrolyse
1	21 Tage	290 mg	1540 mg
2	21 Tage	250 mg	270 mg
3	7 Tage	24 mg	93 mg

1932 gelang es FRETWURST, HALBERKANN u. REICHE in Hamburg, ein Ausscheidungsprodukt von *Phanodorm* zu isolieren, nachdem sie bei Tierversuchen mit Hunden eine unbekannte Substanz entdeckt hatten. Sie konnten nachweisen, daß es sich um ein Ketoprodukt des *Phanodorms* handelte, das sie in Mengen von durch-

schnittlich 15% der aufgenommenen Phanodormdosis im Menschenharn wiederfinden konnten. Vier Kranke hatten 4 bzw. 5 g Phanodorm innerhalb von 10 Tagen bekommen. Die Gesamtausscheidung von unverändertem Phanodorm betrug zwischen 2,5 und 6,3%. Es wurden 24, 15, 15 und 13 Liter Harn aufgearbeitet. Leider haben die Autoren ihre Untersuchungstechnik nicht angegeben. Das Ausscheidungsprodukt konnte in Mengen zwischen 12,47 und 18,97% der aufgenommenen Phanodormdosis wiedergefunden werden. Hierbei wurden nach der letzten Phanodormaufnahme noch die Urinmengen der darauffolgenden 2 Tage mit verarbeitet. Die Ergebnisse zeigen eindeutig, daß Phanodorm bei intakter Stoffwechselleistung des Körpers und bei Einhaltung der TMD kaum kumuliert. Am 11. und 12. Tage sanken die Ausscheidungsmengen rasch ab. Während am 10. Tag noch zwischen 71 und 95 mg Keto-Phanodorm in der Harntagesmenge gefunden worden waren, belief sich die Ausbeute am 11. Tag bei den 4 Patienten auf Mengen zwischen 6 und 23 mg und am 12. Tag auf 2,5–8 mg.

FRETWURST, HALBERKANN u. REICHE gaben 1932 an, daß der Beweis für die chemische Konstitution des von ihnen entdeckten Phanodorm-Ausscheidungsproduktes noch ausstehe. Sie konnten aber bereits sagen, daß es sich vom Phanodorm durch den Übergang einer Methylengruppe in die Ketogruppe unterscheidet. Den Schmelzpunkt haben sie mit 220–222° angegeben, das Produkt sei weniger gut löslich (!) als Phanodorm und ließe sich an der Form seiner Kristalle, die sich unter anderem aus Wasser in farblosen, sechskantigen prismatischen Täfelchen abscheiden, erkennen. Sie betonten, daß der Nachweis dieses Ausscheidungsproduktes im Harn sicherer die Aufnahme von Phanodorm zu erkennen gestatte, als der Nachweis von Phanodorm selbst. Bei 2 Hunden fanden FRETWURST, HALBERKANN u. REICHE auch 6,2 und 5,35% des unveränderten Phanodorms wieder nach Verabreichung von etwa 10 g in 13 Tagen, während die Ausscheidungsquote des Phanodorm-Umwandlungsproduktes damals noch nicht festgelegt wurde. Die Konstitutionsaufklärung, d. h. die Zuordnung der Ketogruppe zu einer bestimmten Methylengruppe im Hexenylring, besorgten 1954 TSUKAMOTO, TAKABATAKE u. YOSHIMURA. Sie stellten durch Chromsäureoxydierung das Ketoprodukt aus Phanodorm her und stellten die Identität mit dem aus Tierharn gewonnenen Ausscheidungsprodukt eindeutig fest. Nach ihren Untersuchungen soll die Ketogruppe in α - β -Stellung angelegt sein (s. Tabelle 1). Wir übernehmen von TSUKAMOTO u. Mitarb. die Bezeichnung „3-Ketophanodorm“. In Tierversuchen mit Ratten und Kaninchen konnten 1955 TSUKAMOTO, TAKABATAKE u. ARIYOSHI feststellen, daß 44% des per Schlundsonde oder intraperitoneal zugeführten Phanodorms als 3-Ketophanodorm ausgeschieden wurden. Die Ausscheidung begann 3 Std nach der Aufnahme und war bei einer Verabreichung von 100–200 mg/kg Körpergewicht nach 24 Std, bei 400 mg/kg nach 48 Std beendet. Wurden die Tiere mit 3-Ketophanodorm gefüttert, so schieden sie bis zu 32% 3-Ketophanodorm wieder aus, der Verbleib des Restes blieb ungeklärt. Unverändertes Phanodorm konnte nach Verabreichung im Harn bei gesunden Tieren im Gegensatz zu FRETWURST, HALBERKANN u. REICHE nicht gefunden werden. Bei teilweise hepatektomierten Tieren trat auch unverändertes Phanodorm in der Harnausscheidung auf. Die Gesamtausscheidung war dabei vermindert.

BUTLER u. BUSH stellten 1939 fest, daß *Prominal* im Organismus zunächst demethyliert wird und dann vermutlich ähnliche Veränderungen wie das *Luminal* erfährt (S. 110). Sie konnten *Luminal* im Harn von Tieren nachweisen, die *Prominal* erhalten hatten. Auch *Hydroxyluminal* wird nach Aufnahme von *Prominal* gebildet, wie BUTLER (1956) nachweisen konnte. BUTLER, MAHAFFEE u. MAHAFFEE führten 1952 Versuche mit Ratten durch, wobei die Tiere partiell hepatektomiert wurden. Gegenüber den gesunden Vergleichstieren waren die Konzentrationen des

verabreichten Prominals im Plasma höher und die Demethylierung zu Luminal geringer. Auch bei Verabreichung von Luminal konnte eine Verzögerung der Ausscheidung festgestellt werden, da der Plasmaspiegel gegenüber den Kontrolltieren deutlich höher war. Die Umwandlung von Prominal in Luminal geschieht verhältnismäßig langsam, z. B. sind nach 5 Std die Plasmakonzentrationen bei gesunden Tieren von Prominal und Luminal 17 bzw. 8, nach 10 Std 8 bzw. 12 mg/Liter. Wurde statt Prominal etwa die gleiche Menge Luminal verabreicht, so waren im Plasma nach 5 Std 38 mg/Liter, nach 10 Std 28 mg/Liter zu finden. Ratten bauten Prominal nicht so vollständig um wie Hunde. Aus den erwähnten Versuchen schlossen BUTLER u. Mitarb., daß die Leber das hauptsächlichste, wenn nicht das einzige Organ sei, das die Demethylierung von Prominal zuwege bringt.

Medomin ist erst in neuerer Zeit (FRITZSCHE, GROTE 1942) bekannt geworden, verhält sich ähnlich wie Phanodorm und ist relativ gefahrlos, da es ebenfalls schnell entgiftet, d. h. oxydiert wird. Von Medomin wird die große therapeutische Breite gerühmt, die bei der Ratte 1:40 ist, gegenüber 1:10 bei den Barbituraten mit 5- und 6-C-Ring-Substitutionen (PULVER). PULVER konnte im Harn kein unverändertes Medomin nachweisen. In Tierversuchen fand er 4,6% der zugeführten Menge als Umwandlungsprodukt, das analog dem Phanodorm lediglich eine Ketogruppe am Heptenylring enthielt. Die Substanz schmilzt bei 223°, also ebenso hoch wie das 3-Ketophanodorm. Beim Menschen scheint die Ausscheidung dieses Produktes noch geringer zu sein als beim Kaninchen. Nach 500 mg Medomin (einmalige Gabe) konnte PULVER aus 2 Liter Urin nur 2–3 mg des Ketoproduktes am ersten Tage ermitteln. KOPPANYI u. Mitarb. legten dar, daß Medomin für Kaninchen intravenös bei einmaliger Dosis von 120 mg/kg tödlich wirkt. Das vergleichsweise in entsprechender Dosis verwendete Nembutal war bei 40 mg/kg bereits tödlich!. Beim Kaninchen war Medomin ein ausgesprochen kurzwirkendes Barbiturat, während es beim Menschen und auch beim Hund wahrscheinlich doppelt so lange wirkt.

Als erster konnte MAYNERT (1952) ein Stoffwechselprodukt des *Stadadorms* auffinden. KOPPANYI u. KROP hatten festgestellt, daß nach Verabreichung von Amytal der Urin der Tiere narkotische Wirkung hatte. Dies konnte aber nur bei dem Vorhandensein größerer Ausscheidungsmengen eines intakten Barbitals auftreten. MAYNERT fand bei Tierversuchen im Urin durch Isolierung etwa 35–40% der aufgenommenen Stadadormdosis als 5,5-Äthyl-(3-hydroxyisomethylbarbitursäure) wieder. Bei Isotopenversuchen konnte er allerdings feststellen, daß 67% der aufgenommenen Stadadormmenge in Form dieses Stoffwechselproduktes im Urin vorliegen mußte. Dies zeigt, wie hoch die Verluste bei den notwendigen Extraktionsmaßnahmen sein können.

Pentobarbital wird in Form des Natriumsalzes als *Nembutal* auch in Deutschland angewendet. Über das Stoffwechselverhalten des Pentobarbitals sind umfangreiche Untersuchungen durchgeführt worden. In den früheren Arbeiten (BRUNDAGE, HERWICK, SHONLE, v. DYKE u. Mitarb.) wurde festgestellt, daß nur ein kleiner Teil von Pentobarbital unverändert im Urin erscheint. SHONLE u. Mitarb. nehmen an, daß beim Pentobarbital wie auch beim Stadadorm im Körper der Barbitursäurering unter Bildung von Acetylarnstoff oder Acetamidderivaten aufgespalten wird. Daß solche nach der genannten Arzneimittelaufnahme im Urin niemals gefunden worden sind, erklärten sie damit, daß diese Verbindungen zu CO_2 , NH_3 und Wasser abgebaut würden. 1947 konnten VAN DYKE u. Mitarb. zeigen, daß radioaktiv markierter N^{15} aus Pentobarbital nur zu 8% der aufgenommenen Isotopenmenge im Urin als NH_3 - und Harnstoffausscheidung erscheint. 1949 beschrieben MAYNERT u. VAN DYKE ein Stoffwechselprodukt von Pentobarbital, 5,5-Äthyl-(3-hydroxy-1-methylbutyl)-barbitursäure. Fast gleichzeitig

haben ROTH u. Mitarb. bei der Maus durch Anwendung von papierchromatographischen und Isotopen-Methoden Anhaltspunkte für das Auftreten von 5 Umwandlungsprodukten im Urin nach Pentobarbitalaufnahme gefunden, wobei keines Pentobarbital oder Harnstoff sein konnte. Nach BRODIE u. Mitarb. (1953) werden höchstens 1% Pentobarbital beim Menschen unverändert ausgeschieden. Sie bestätigten das Auftreten des von MAYNERT u. VAN DYKE beschriebenen Umwandlungsproduktes in Mengen von etwa 15% der aufgenommenen Pentobarbitaldosis. MAYNERT u. DAWSON fanden im Hundeharn 2 Stereoisomere des bereits genannten, optisch aktiven Stoffwechselproduktes von Pentobarbital, während MARK u. Mitarb. beim Menschen nur eines davon finden konnten. TITUS u. WEISS konnten im Urin von Hunden, denen sie am C₅-Atom radiomarkiertes C¹⁴-Pentobarbital verabreicht hatten, insgesamt 10 radioaktive Substanzen ermitteln, von denen aber nur Pentobarbital und die schon erwähnten Stoffwechselprodukte (Isomere) identifiziert werden konnten. ALGERI und MCBAY haben auf papierchromatographischem Wege das Auftreten eines weiteren Umwandlungsproduktes von Pentobarbital wahrscheinlich gemacht.

Die Ausscheidungsdauer von *Dial* beträgt 7 Tage (REICHE u. HALBERKANN). Diese Autoren konnten 1927 feststellen, daß bei 3 Patienten, die mehrere Tage lang 100–300 mg *Dial* täglich bekommen hatten, 27–31% des unveränderten Mittels im Urin ausgeschieden wurden. PAGET u. DESODT fanden bei einem Patienten mit einer über 13 Tage ausgedehnten Aufnahme von täglich 100 mg 30% im Harn, KOPFANYI u. Mitarb. 40% innerhalb von 2½ Tagen nach einmaliger Verabreichung von 80 mg/kg intravenös bei einem Hund.

Nach FRETWURST, HALBERKANN u. REICHE (1930) werden in Übereinstimmung mit anderen Autoren etwa 13–24% von *Numal*, das heute fast nur noch im Allional verwendet wird, nach wiederholten Dosen beim Menschen und nach Einzeldosen beim Hund unverändert ausgeschieden. Bemerkenswert ist die Beobachtung von FRETWURST u. Mitarb., daß bei fiebernden Patienten nur 4–6% ausgeschieden wurden!

Bei *Noclat* gelang der erste Nachweis eines Stoffwechselproduktes von Barbitalen überhaupt, nämlich 1927 durch HALBERKANN u. REICHE (1926 hatte RÜHL im Labor des Städt. Krankenhauses Nürnberg bereits ein Barbitursäureprodukt nach Notalaufnahme aus dem Harn isoliert, aber nicht identifiziert). Diese Verbindung entsteht sowohl in vivo als auch in vitro durch hydrolytische Bromspaltung. KRAUTWALD fand bei Tierversuchen 60–78% der in *Noclat* gegebenen Brommengen im Harn wieder, wo es zu 97–98% anorganisch gebunden war. 1–3% *Noclat* sollen nach HALBERKANN u. REICHE unverändert, 12–16% als Acetylverbindung innerhalb von 2–3 Tagen bei Aufnahme von täglich 0,3 bis 1,0 g ausgeschieden werden. BOEDECKER u. LUDWIG verabreichten das Acetylderivat intravenös an Kaninchen und fanden 19% dieser Verbindung unverändert im Harn.

1930 berichteten FRETWURST, HALBERKANN u. REICHE über den Abbau des *Pernocton* und *Dormalgin* (= *Pernocton* + *Pyramidon*) im menschlichen Körper und fanden 5–17% der aufgenommenen Menge ähnlich wie bei *Noclat* als bromfreies Hydrolyseprodukt 5,5-Acetyl-isobutylbarbitursäure. Vom unveränderten Mittel sollen nur Spuren ausgeschieden werden. KARO hat über eine vollständige Harnsperre nach Einspritzung des Mittels berichtet.

Stoffwechselprodukte von *Eunarcon*, einem ultrakurzwirkenden Narkoticum, sind noch nicht beschrieben worden. GLET konnte weder organisch gebundenes Brom noch Barbitursäure nachweisen. PAULUS dagegen fand in Leichenteilen *Eunarcon*, allerdings bei einem Todesfall während der Injektion.

Über das Stoffwechselverhalten der Isobutylallylbarbitursäure (= *Sandoval*) ist nur soviel bekannt, daß sie nur in Spuren unverändert im Urin ausgeschieden wird.

Das gleiche gilt für *Secobarbital*.

Butabarbital wird im Körper zum großen Teil umgewandelt und damit seiner narkotischen Wirkung beraubt. MAYNEET u. LOSIN haben 1955 an Hunden die Plasmakonzentration und die Ausscheidung von Butabarbital nach großen intravenösen Dosen (50 mg/kg) studiert. Sie fanden, daß 3–5% des Mittels unverändert ausgeschieden werden und daß etwa 29–35% als 5-Äthyl-5-(1-Methyl-2-carboxyl-äthyl)-barbitursäure im Harn erscheinen. Außerdem sei die Glucuronid-Ausscheidung vermehrt. Aus dem Plasma verschwindet Butabarbital beim Hund nach intravenöser Injektion von 36 mg Butabarbital-Natrium je Kilogramm Körpergewicht mit einer Quote von 6% je Stunde und liegt damit zwischen Veronal (3,5% je Stunde, BUTLER 1953) und Pentobarbital (15% je Stunde, BRODIE u. Mitarb. 1953). Damit erklärt sich auch seine „mittlere“ Wirkungsdauer, denn Wirkung und Verweildauer des unveränderten Mittels im Plasma sind korreliert. Über die Ausscheidung des Butabarbitals beim Menschen sind noch keine sicheren Ergebnisse gewonnen worden.

Neonal wird beim Hund als 5,5-Äthyl-(3-hydroxybutyl)-barbitursäure ausgeschieden (MAYNEET 1951). Die unveränderte Substanz hat einen Schmelzpunkt von 127–130°. Das Ausscheidungsprodukt schmilzt bei 152–153°.

Gemonil wird nach BUTLER (1953) im Tierkörper demethyliert, wobei im Plasma die Konzentration von Diäthylbarbitursäure innerhalb der ersten 24 Std in dem Maße ansteigt, wie die des unveränderten Mittels absinkt. Nach 24 Std ist etwa die Hälfte in Veronal umgewandelt. Das weitere Schicksal des Mittels im Körper gleicht dem von Veronal.

Noch nicht aufgeklärt sind die intravitale Abbauprozesse weiterer Barbiturate wie z. B. *Cyclopal*, 5,5-Amyl- β -allylbarbitursäure (im *Tempidorm*), 5,5-Allyl- β -bromallylbarbitursäure (im *Vesperone*) und 5,5-Äthyl-crotylbarbitursäure (im *Kalypnon*, nur in der DDR verwendet).

Kombinationspräparate. Die therapeutische Verwendung von Kombinationspräparaten ist heute sehr beliebt, sie werden in großer Zahl hergestellt. Die Kombination von verschiedenen Barbitalen unter sich ist aber verhältnismäßig selten (z. B. Somnifen, Trisomnin und Tridomal), dafür werden andere Mittel um so häufiger mit Barbitalen kombiniert. In erster Linie sind es Analgetica, die neben mehreren (meist zwischen 3 und 5) anderen Komponenten Barbitale enthalten. Die „klassische“ Paarung besteht in einer Molekülverbindung von Veronal und Pyramidon, sehr gut bekannt unter der Markenbezeichnung Veramon. Wegen der teilweise antagonistischen Wirkung der Substanzen ist bei Mißbrauch nicht nur die klinische Diagnose, sondern auch die forensisch-toxikologische Analyse erschwert. Die Wirkungsüberlagerung der verschiedenartigen Komponenten und die unterschiedliche Ausbeute bei der Harnuntersuchung können das Ergebnis der Begutachtung auch sehr beeinflussen. Vor allem taucht häufig die Frage auf, welches der nachgewiesenen Mittel bzw. welche der in den aufgenommenen Mitteln enthaltenden Substanzen für den tödlichen Ausgang verantwortlich zu machen sind. Gerade bei pyramidonhaltigen Mitteln ist es möglich, daß große Dosen schwere Schädigungen auslösen können, so daß es oft fraglich geblieben ist, ob z. B. bei Optalidon-Vergiftungen die Hauptwirkung auf das darin enthaltene Barbitale oder auf das Pyramidon zurückzuführen ist (MANZ). Manche der beschriebenen Barbitale-Todesfälle z. B. sind ähnlich wie Pyramidonvergiftungen verlaufen, wobei toxische Temperatursteigerungen und nervöse Störungen aufgetreten sind. Daher muß immer an das Vorhandensein weiterer Substanzen gedacht werden,

auch wenn durch das Auffinden einer Giftsubstanz das Krankheitsbild geklärt zu sein scheint.

Eine weitere Bedeutung haben Kombinationspräparate bei der Begutachtung toxikologischer Fälle, wenn die Frage der potenzierenden Wirkung zu beantworten ist. Rein additiver Synergismus ist dort zu erwarten, wo das Stoffwechselgeschehen nicht wesentlich durch das Zusammenwirken von 2 oder mehr Komponenten beeinträchtigt wird. Ein solches additives Zusammenwirken ist bei den sog. Stufenschlafmitteln zu beobachten, wenn therapeutische Dosen eingehalten werden. Mit jeder Steigerung der Dosis über das zuträgliche Maß hinaus muß aber ein gewisser potenzierender synergistischer Effekt auftreten, wenn die Stoffwechselfunktionen geschädigt sind, was der Fall ist, wenn z. B. der Sauerstoffverbrauch und das Kreislaufvolumen stark absinken und die Entgiftungsleistung der Leber beeinträchtigt ist. Synergistisch wirken auch Alkohol und Barbitale (Literatur bei WEINIG u. SCHWED). Stickoxydul (STORMONT u. Mitarb.), Äthylen (KLEINDORFER u. HALSEY), Äther (LACEY), Cyclopropan (ROBBINS u. Mitarb.) und Morphin (LUNDY, ROWBOTHAM) verstärken die Wirkung der Barbitale. KOZELKA u. Mitarb. haben gezeigt, daß Morphin bei Kaninchen den Abbau des Amytals *in vivo* verringert, woraus sich auch ohne weiteres die Wirkungsverlängerung und -verstärkung ergibt. Nach ROBINSON verstärkt Kalium die Wirkung von Luminal. Acetylcholin potenziert die Wirkung von Veronal (DE NITO). Neuerdings haben die Phenothiazinkörper und Ganglienblocker oder „Tranquillizer“ eine besondere Bedeutung für dieses Problem erlangt. Sie können narkotische Effekte der Barbitale erheblich steigern, was vermutlich über die Stoffwechselretardierung geschieht, der die genannten Substanzen auch ihre Wirkung als „Winterschlaf“-Mittel verdanken.

Unter den Kombinationspräparaten sind die flüssigen Nervina und Sedativa besonders zu erwähnen, die meistens Diäthylaminsalze von Barbitalen (*Somnifen*) enthalten. Tödliche Vergiftungen mit *Nervophyll* und *Eusedon* wurden von uns mehrfach beobachtet. Bei diesen beiden Präparaten liegen Molekülverbindungen von Veronal und Luminal mit Pyramidon vor. In jedem Falle wurde unter anderem Veronal nachgewiesen, zum Teil mit geringen Luminalmengen vermischt.

Der postmortale Abbau von Barbitalen

Für den forensisch-toxikologischen Giftnachweis spielen nicht nur die streng genommen *postmortalen* Abbauerscheinungen eine große Rolle, sondern auch die *in vitro* möglichen Veränderungen, die bei asservierten Körperflüssigkeiten und -organen im Laufe der Zeit auftreten. Denn die Untersuchung auf Gift kann aus äußeren Gründen möglicherweise erst nach Wochen oder Monaten stattfinden. Wird eine Leiche seziert, so sind meist schon mehr oder weniger starke Fäulniserscheinungen vorhanden. Bei Exhumierungen kommt zu den Fäulnisveränderungen der mit zunehmender Verwesung eintretende Substanzverlust. Über die beim Giftnachweis in der Leiche und nach Exhumierung insbesondere möglichen Bedingungen hat E. WEINIG grundsätzliche Ausführungen in dem Kapitel „Gerichtliche Vergiftungslehre“ des Ponsoldschen Lehrbuches (II. Aufl. 1957) gemacht.

Bei den Barbitalen sind die oben angeführten Veränderungen *post mortem* und *in vitro* nicht zu unterschätzen, bei denen Temperatur- und Zeitfaktoren eine große Rolle spielen. Zunächst seien die allgemein

möglichen und beobachteten hydrolytischen Spaltungen des substituierten Barbitursäurerings erwähnt:

NIELSEN (1933), MADSEN (1934), ASPELUND u. SKOGLUND (1937), RUHKOFF (1940), ROTONDARO (1940), RAVENTÓS (1954) und FRETWURST (1957) haben zur Klärung dieser Fragen beigetragen. Ein von FRETWURST gebrachtes Abbauschema zeigt die alkalischen Hydrolyseprodukte des Barbitursäurerings, der in saurem Milieu beständig ist.

In langjährigen Versuchen hat FRETWURST¹ Ansätze von 18 verschiedenen Barbituraten bei Zusatz von einem, zwei oder drei Mol-Äquivalenten Natronlauge bei 37° aufbewahrt und die Zersetzungserscheinungen untersucht. Die aufgefundenen Spaltprodukte sind in Schema 1 unterstrichen. Nach einem Jahr war beim Luminal z. B. praktisch keine unveränderte Substanz mehr auffindbar. Mit der durchschnittlich größten Ausbeute wurde Acetylarnstoff (Acetureid) nachgewiesen. ASPELUND u. SKOGLUND hatten 1937 die Hydrolysedauer wesentlich kürzer gewählt und durch Kochen von Barbituraten mit Natronlauge bereits nach 3 Std eine Anzahl von Abbauprodukten festgestellt. Die prozentuale Ausbeute geht aus der Tabelle 4 hervor.

Als ASPELUND u. SKOGLUND ihre Versuchsreihe mit der äquivalenten Menge Alkali bei Zimmertemperatur 7 Tage lang stehen ließen, erhielten sie nur geringe Mengen Malonursäure mit den jeweiligen Substituenten, am meisten bei Prominal und praktisch keine Umwandlung bei Phanodorm und Isopropylallylbarbitursäure (Numal):

Tabelle 5

	1 Äquivalent NaOH	1,5 Äquivalent NaOH
Veronal	etwa 0,5% Malonursäure	13% Malonursäure d. Th.
Äthylallylb. . . .	etwa 2% Malonursäure	35% Malonursäure d. Th.
Dial	etwa 4% Malonursäure	41% Malonursäure d. Th.
Numal	Spur?	2% Malonursäure d. Th.
Phanodorm . . .	—	nicht untersucht
Luminal	etwa 1% Malonursäure	20 bzw. 27% Malonursäure d. Th.
Prominal	etwa 24% Malonursäure	64% Malonursäure d. Th.
Evipan	etwa 12% Malonursäure	70% Malonursäure d. Th.
Äthylallyl-N-methylb. . . .	etwa 2,5% Malonursäure	57% Malonursäure d. Th.

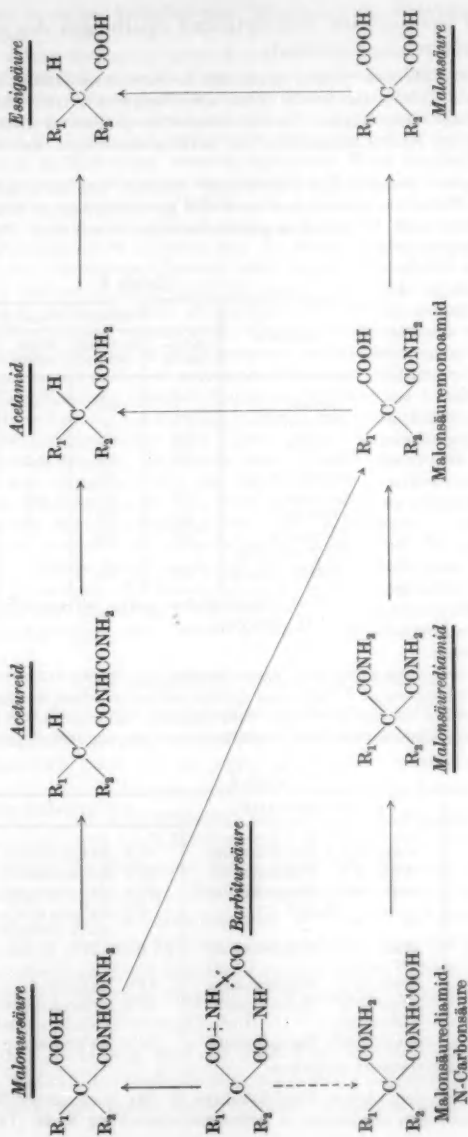
Der Rest war unverändert geblieben.

¹ Wir verdanken dem Autor Einsichtnahme in das noch unveröffentlichte Manuskript. Inzwischen erschienen in Arzneimittelforschung 8, 44 (1958).

Tabelle 4

Substanz	Prozent der Theorie			
	Acetureid	Barbitursäure	Essigsäure	Malonursäure
Veronal . . .	7	45	—	30
Äthyl-allyl-barb. . . .	34	29	—	15
Dial	24	14	12	7
Numal	4	83	—	1,5
Luminal . . .	11	67	12	—
Prominal . .	34	30	7	0,3
Evipan . . .	48	23	—	4
Äthyl-allyl-N-methyl-barb.	32	28	—	25

Die Substituenten waren offensichtlich unverändert geblieben.



Schema 1. Abbauschema nach FRETWURST

Die zweite Zahlenreihe zeigt, wie stark die Malonursäureausbeute erhöht werden konnte, wenn die Ansätze 1,5 Äquivalent Alkali (bei Numal, Äthylallyl-N-methylbarbitursäure und Evipan 2 Äquivalente) enthielten und bei Zimmertemperatur 7 Tage (Luminal 3 bzw. 6 Tage) stehengelassen wurden.

Je stärker der Alkaliüberschuß ist, desto rascher wird also der Barbitursäurering nach Schema 2 hydrolysiert.

Es fragt sich nun, ob in der Leiche oder in asserviertem biologischem Material ein derartiges Milieu, d. h. das Vorhandensein von freiem Alkali, möglich ist oder ob auch unter anderen Bedingungen der Barbitursäurering aufgespalten werden kann. Allgemein folgt nach dem Tode im Gewebe einer kurzdauernden starken Säuerung eine anhaltende, mehr oder weniger schwache. Selten wird ammoniakalisches Milieu erreicht (MICHAELIS, LAVES, O. SCHMIDT u. a.).

Über den Barbitalnachweis in exhumierten Leichen liegen nur wenige Mitteilungen vor (WEINIG). Neuerdings wurden von LUTZ stark schwankende Veronalmengen in den einzelnen Organen einer nach 6 Monaten enterdigten Leiche gefunden, die der bekannten Organverteilung bei frischen Leichen nicht entsprach.

Wir haben uns besonders mit dem Harn befaßt, der sich für den Barbitalnachweis am besten eignet und bei Schlafmittelvergiftungen meist reichlich zur Verfügung steht (durch Reizung des sympathisch-vegetativen Schließmuskelnerves erfolgt Sphincterverschluß und gleichzeitig Erschlaffung der Blasenwandmuskulatur). Der für die toxikologische Untersuchung in Betracht kommende Harn ist nicht steril, enthält meist geringe Eiweißmengen und stellt für manche Bakterien einen guten Nährboden dar. Besonders Urease produzierende Bakterien finden sich regelmäßig im Harn der Leiche, aber auch bald nach der Entnahme von ursprünglich sterilem Harn des Lebenden: *Mikrococcus ureae*, *Bact. ureae*, *Proteus vulgaris*, *Bact. fluorescens liquefaciens* spalten den Harnstoff in CO_2 und 2NH_3 , was zur „ammoniakalischen Harn gärung“ führt. Zahlreiche Versuche haben uns gezeigt, daß das pH während der „ammoniakalischen Harn gärung“ bis 9,5, höchstens bis 10,0 in den alkalischen Bereich läuft. Bei mehrmonatiger bis mehrjähriger Aufbewahrung von Harnproben unter Luftzutritt, mit oder ohne Belichtung, bei Zimmer- (20°) und Kühlraumtemperatur ($+4^\circ$) wurde stets eine schließlich gleichbleibende Einstellung auf neutrales bis schwach saures Milieu gefunden, nachdem der Harnstoff bis auf Spuren aufgespalten war. Eine Veränderung der Barbitale durch rein physikalisch-chemische Einflüsse war daher nur während der ersten Monate zu erwarten, in der Zeit der floriden „ammoniakalischen Harn gärung“. Andere in der Literatur beschriebene Harnzersetzungs Vorgänge, wie die „saure Harn gärung“, „Schwefelwasserstoffgärung“,

„Gärung unter Gasbildung“ oder „Schleimgärung“, sind an die Anwesenheit besonderer Bakterienstämme, meist pathogener Mikroorganismen gebunden und könnten nur in Ausnahmefällen bei Barbituratvergiftungen eine Rolle spielen.

Über Fäulnisveränderungen von Schlafmitteln oder ihren Stoffwechselprodukten konnten wir in der Literatur keine Angaben finden und führten deshalb Versuche bei Spontanfäulnis von Harn sowie nach Bakterienbeimpfung durch.

1. Verhalten zugesetzter Barbitale bei Spontanfäulnis

Zu normalen Sammelharnen wurden bestimmte Schlafmittel zugesetzt und bei Zimmertemperatur (18–24°) unter aeroben Bedingungen teils bei gedämpftem Licht, teils im Dunkeln der Spontanfäulnis überlassen. Als Kontrollen wurden Harnproben ohne Zusatz von Schlafmitteln unter gleichen Bedingungen aufbewahrt. Für die Untersuchungen wurden hauptsächlich solche Schlafmittel verwendet, die ganz oder zum Teil unverändert ausgeschieden werden. Daneben wurden aber auch solche Mittel zugesetzt, die nicht unverändert ausgeschieden werden, weil wir Einblicke in das Verhalten dieser Substanzen bei der Fäulnis in Leichenorganen gewinnen wollten. Es wurden Konzentrationen der Schlafmittel von 1, 2 u. 5 g je Liter gewählt.

Die meisten Barbitale blieben bei deutlicher Fäulnis des Substrates und einer Beobachtungszeit von über 2 Jahren unverändert. Die Wasserstoffionenkonzentration der Harnstieg von anfänglich pH 6–7 auf 8–9 und nur selten auf 10, um nach Monaten zum Neutralpunkt zurückzukommen. Durch papierchromatographische Untersuchung (S. 128) konnten folgende Schlafmittel in fast unverminderter Menge nach 3 Monaten wiedergefunden werden: Veronal, Veronal-Natrium, Luminal, Luminal-Natrium, Phanodorm-Calcium, Secobarbital, Butabarbital, Stasdorm, Nembutal, 3-Ketophanodorm. Bei Evipan waren nach mehrmonatiger Fäulnis der Harnproben Veränderungen festzustellen, die sich vor allem in einem Schwächerwerden der nachweisbaren Menge, einer Senkung des R_f -Wertes und dem Auftreten von stärker fluoreszierenden Stoffen auf den Papierchromatogrammen der Harnextrakte anzeigte. Sichere Umwandlungsprodukte konnten nicht gefunden werden. Bei Eunarcon waren nach 6 Monaten 2 Barbitursäure-Flecken vorhanden, die im alkalischen Gemisch dicht untereinander lagen und R_f -Werte von 0,7 und 0,75 hatten. Medomin war nach 6 Monaten nicht mehr nachweisbar, Umwandlungsprodukte konnten nicht festgestellt werden. Gegenüber den reinen Barbitalen war 3-Ketophanodorm bei der Fäulnis auffallend stabil, d. h. die nachweisbare Menge blieb konstant.

2. Verhalten ausgeschiedener Barbitale bei Spontanfäulnis

Die Barbitale, die im frisch untersuchten Harn vorhanden waren, konnten auch noch nach Wochen und Monaten gut nachgewiesen werden, wenn auch ein allmähliches Absinken der Ausbeute zu verzeichnen war. Besonders stabil waren *Veronal*, *Luminal*, *Phanodorm* und das *Medomin*- bzw. *Phanodorm-Oxydationsprodukt*. Das *Luminal-Oxydationsprodukt* war nach mehreren Monaten meist nicht mehr nachweisbar. Bei diesen Versuchen wurde die bemerkenswerte Beobachtung gemacht, daß die Barbitale nach kurzer Alterung der Proben in reinerer Form und etwas größerer Menge zu isolieren waren als bei der Untersuchung des Frischharns. Dies hängt wohl mit dem Abbau einiger normaler Harnbestandteile zusammen, z. B. mit dem allmählichen Verschwinden des Harnstoffes oder der Bildung flüchtiger Säuren aus den hochmolekularen organischen Harninhaltsstoffen. Auch die Spaltung von Glucuroniden und von Hippursäure können dazu beitragen. Bei *Stadadorm* sinkt die Nachweisbarkeit allmählich ab. Nach 2 Monaten war z. B. die reine Substanz und ein Oxydationsprodukt noch gut zu finden, während nach 8 Monaten nur noch eine Spur der unveränderten Substanz papierchromatographisch zu erkennen war.

An Zersetzungsprodukten wurde bisher lediglich Phenyläthylacetylharnstoff in einem Harnansatz mit Zusatz von *Luminal-Natrium* nach 2 Jahren neben einer größeren Menge *Luminal* nachgewiesen. Eine langsame Zersetzung der Barbitale findet bereits in wäßriger Lösung statt, wenn einige Tropfen NaOH zugesetzt werden. Wir haben 40 mg-%ige Barbitallösungen nach etwa einjähriger Aufbewahrung in braunen Glasflaschen auf ihren Barbitursäuregehalt untersucht und fanden papierchromatographisch und spektrophotometrisch etwa die halbe Intensität von Flecken bzw. Absorptionen, die bei frischen Lösungen mit 40 mg-% *Veronal*, *Phanodorm* und *Evipan* unter sonst gleichen Bedingungen auftraten. Die gealterten Barbitallösungen hatten ein p_H von etwa 7, auf das sie schon bei der Herstellung mit NaOH gebracht worden waren. Diese Ergebnisse entsprechen denen von ASPELUND u. SKOGLUND sowie FRETWURST bei der Hydrolyse reiner Barbitallösungen.

Mit Rücksicht auf diese Ergebnisse arbeiteten wir die Versuche von ASPELUND u. SKOGLUND mit mehreren Barbitalen nach und konnten gleichartige hydrolytische Spaltungsprodukte wie diese Autoren erzielen, wenn wir den Ansatz mit äquivalenten NaOH-Mengen 2 Std kochten. Dagegen traten nur Spuren von Ringspaltprodukten auf, wenn wir unter sonst gleichen Bedingungen Ammoniak zusetzten. In ammoniakalischem Milieu, das dem der faulenden biologischen Substanzen (Harn) am ehesten entspricht, ist also kaum eine Hydrolyse der Barbitale zu erwarten.

Nach unseren Erfahrungen ist nur mit einem langsamen Abbau der Barbitale im faulenden Harn zu rechnen, wenn sie überhaupt als solche ausgeschieden worden sind. Gute Nachweismöglichkeiten sind noch nach Monaten vorhanden, wie wir auch aus Vergiftungsfällen wissen, bei denen eine Nachuntersuchung notwendig war. Offenbar treten nur geringe hydrolytische Veränderungen auf, die auch bei reinen Barbitallösungen nach Ammoniak- oder Alkalizusatz zu beobachten sind.

3. Versuche mit Bakterien

Obwohl es nahe liegt, daß die Bakterien oder ihre Enzyme auf den Abbau der Schlafmittel bei der Fäulnis einen Einfluß haben, sind uns Beobachtungen, die einen Zusammenhang zwischen der Bakterientätigkeit und dem Abbau der Schlafmittel beweisen, nicht bekanntgeworden.

HAYAISHI u. KORNBERG haben in Bakterien ein Ferment „Barbiturase“ gefunden, das in der Lage war, unsubstituierte Barbitursäure zu spalten. Als Spaltprodukte traten Malonsäure und Harnstoff auf. Den aus Erdproben gezüchteten Bakterienstamm nannten sie *Corynebacterium* 161. Die enzymatische Spaltung durch Barbiturase war auf nicht am C⁵ substituierte heterocyclische Verbindungen beschränkt. Bei folgenden Verbindungen wurde keine Wirkung erzielt:

5-Methylbarbitursäure, Veronal, Luminal, 2-Thiobarbitursäure und Isobarbitursäure.

Das p_H-Optimum liegt zwischen p_H 8 und 9. Malonsäure wird von den Bakterien in nicht charakteristische Molekülreste aufgespaltet.

Bei verschiedenen Ansätzen zum Nachweis von bakteriell bedingter Zersetzung der Barbitale blieb die Frage offen, ob der beobachtete Abbau durch Bakterien oder chemische Prozesse entstanden war.

Da die Verhältnisse bei unseren Spontanfäulnisversuchen in bezug auf das Bakterienwachstum unübersichtlich waren, haben wir weitere Versuche durchgeführt, um den Bakterieneinfluß bei der Schlafmittelsersetzung im Harn näher kennenzulernen.

Wir haben deshalb zunächst verschiedene Harnproben bakteriologisch untersuchen lassen¹. Das Ergebnis dieser Untersuchungen von spontan gefaulten Harnen war verhältnismäßig einförmig. Vorwiegend fanden sich:

Enterokokken	<i>Bact. lactis aerogenes</i>
<i>Bact. proteus</i>	seltener diphtheroide Stäbchen und
<i>Bact. coli</i>	Streptokokken mit vergrünendem
<i>Bact. coli imperfectum</i>	Wachstum

¹ Herrn Dr. LEGLER, Direktor der Staatlichen Bakteriologischen Untersuchungsanstalt Erlangen, sei für das freundliche Entgegenkommen der beste Dank ausgesprochen.

Ein besonderer Einfluß der Zeit auf die Bakterienflora konnte nicht festgestellt werden. Es kam jedoch vor, daß vereinzelte Harnproben mit der Zeit steril wurden, ohne daß besondere Veränderungen an ihnen hätten wahrgenommen werden können. Ein Unterschied im Bakterienbefall zwischen schlafmittelhaltigen und schlafmittelfreien Harnen konnte qualitativ nicht festgestellt werden.

Nach diesen Vorversuchen wurden mit Herrn Dr. KLINGE vom Hygienischen Institut der Universität Erlangen Versuchsreihen angesetzt, die zur Klärung der Frage dienen sollten, ob Barbitale durch Bakterien gespalten werden. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen, die in anderem Zusammenhang veröffentlicht werden sollen, waren bisher kurz folgende:

Colibakterien wurden in synthetischen, anorganischen, stickstoffhaltigen aber kohlenstofffreien Nährböden mit Phanodorm angesetzt. Die Phanodormkonzentration betrug 1 und 5 mg.-%. Ein Kontrollansatz ohne Phanodorm unter sonst gleichen Bedingungen lief mit. Nach 24, 72 und 168 Std Bebrütung bei 37° haben sich weder spektrophotometrisch noch papierchromatographisch Anhaltspunkte für einen Phanodorm-Abbau ergeben. Eine nennenswerte Bakterienvermehrung war aber auch nicht nachweisbar.

Eine andere Versuchsreihe sollte klären, ob Bakterien in der Lage sind, ihren Energiebedarf aus Barbitalen oder Ureiden allein zu decken, wenn sie an diese Substanz adaptiert sind.

Daher wurden in synthetischen Nährmedien Bakterienmischkulturen aus verschiedenen Erdproben suspendiert und mit Schlafmittellösungen versetzt. Nach 8 Tagen (Aufbewahrung bei 37°), die in Anlehnung an die Versuche von LARA der Adaptation der Keime dienen sollten, waren keine Trübungen der Ansätze festzustellen. Dann wurden diese Bakterienaufschwemmungen auf sterile Substrate mit Zusatz von Schlafmitteln überimpft, die teils stickstoffhaltig (durch NH_4Cl), teils stickstofffrei, teils kohlenstoffhaltig (durch Glucose) und teils kohlenstofffrei waren, aber außerdem jeweils eine der folgenden Substanzen enthielten: *Veronal*, *Luminal*, *Phanodorm*, *3-Ketophanodorm*, *Medomin*, *Evipan* und *Barbitursäure*.

Boullionansätze zeigten vergleichsweise gutes Wachstum, während bei den synthetischen Nährmedien, die in Anlehnung an MONOD u. WOLLMAN hergestellt worden waren, lediglich dort ein gutes Wachstum zu erkennen war, wo außer den Schlafmitteln auch andere Stickstoff- und Kohlenstoffquellen vorhanden waren. Nur in den barbitursäurehaltigen Röhrchen war ohne C-Quelle nach 4–5 Tagen eine Trübung zu erkennen, die nach 8 Tagen bei 37° stärker wurde. Die Ergebnisse bestätigen also die Angaben von HAYAISHI u. KORNBERG, daß nicht substituierte Barbitursäure von adaptierten Bakterien gespalten wird,

daß aber von den bisher untersuchten substituierten Barbitalen *keines* zersetzt wurde.

Aus den Versuchen ergibt sich, daß Barbitale in den von uns gewählten Konzentrationen (bis 20 mg/100 ml) offenbar keine Wirkung auf die üblicherweise in faulenden Harnproben vorhandenen Keime ausüben können. Das Wachstum der Bakterien scheint trotz des Vorhandenseins von Schlafmitteln ungestört weiterzugehen, wenn genügend energieliefernde Substanzen vorhanden sind.

Für einen Abbau von Schlafmitteln durch die verschiedenen Mikroorganismen haben die Untersuchungen bisher keinen sicheren Anhalt ergeben. Dagegen konnte bestätigt werden, daß die *nicht substituierte Barbitursäure* für Bodenbakterien als Stickstoff- und Kohlenstoffquelle dienen kann. Der Abbau dieser Substanz durch „Barbiturasen“ geht nach HAYAISHI u. KORNBERG über Harnstoff und Malonsäure, die diese Autoren in ihren Ansätzen nachweisen konnten und führt zu den Bausteinen CO_2 und NH_3 .

LARA konnte nachweisen, daß in zellfreien Fermentansätzen aus Kulturen des *Corynebacterium Nocardia corallina* Barbitursäure unter Bildung von 1 Mol CO_2 , 1 Mol NH_3 und 1 Mol Malonsäure umgesetzt wird. Wahrscheinlich kann auch Thymin und Uracil in Barbitursäure umgewandelt und dann aufgespalten werden, während daneben 5-Methylbarbitursäure sich aus Thymin bilden kann und schließlich demethyliert den gleichen Weg geht. Dieser Abbauweg erscheint jedoch nach LARA noch nicht gesichert.

Pathogene Keime wurden von uns nicht untersucht. Nach STOLL kommen bei Harninfektionen in 28% Erreger der Coligruppe in Betracht, weiterhin 26% Kokken und 5% *Proteus*, wenn es sich um Monoinfektionen handelt (in 70% der Fälle). In der Mehrzahl sind demnach auch bei infektiöser Erkrankung mit Keimbesiedelung der Harnblase ähnliche Verhältnisse zu erwarten wie bei der Spontanfäulnis, wenn auch nicht übersehen werden soll, daß Stoffwechselunterschiede gegenüber den apathogenen Keimen vorhanden sein können.

Methoden zum Nachweis von Barbitalen in biologischem Material

Gegenüber experimentellen Untersuchungen sind die Analysen von Leichenteilen und Körperflüssigkeiten für gerichtliche Zwecke meist erschwert:

1. Durch Unklarheit über Art, Menge und Aufnahmezeit des Giftes.
2. Durch intravitale Abbauveränderungen unbekannter Größe, oft auch unbekannter Art.
3. Durch postmortale Zersetzungsprozesse oder anderweitigen Schwund des nachzuweisenden Giftes (Diffusion).

4. Durch die begrenzte Menge des unwiederbringlichen Untersuchungsgutes.

5. Durch die Notwendigkeit eines vor Gericht unumstößlichen Beweises.

Diese Besonderheiten verlangen in erster Linie materialsparende und spezifische Identifizierungsreaktionen, möglichst geringe Verluste bei der Isolierung, Trennung und Reinigung und ein System von Vorproben großer Empfindlichkeit, das in erster Linie zum Ausschluß zahlreicher Gifte führen muß.

Bei biochemischen Versuchen kann auf Spezifität weitgehend verzichtet werden, da das verwendete Präparat feststeht.

Analysen von Leichenteilen sollten zwar nicht unnötig verzögert, können aber mit größerem zeitlichem Spielraum durchgeführt werden als Untersuchungen, die zur Unterstützung und Sicherung der klinischen Diagnose bei Vergiftungsverdacht dienen sollen. Hier kommt es auf jede Minute an. Der Analysengang muß darauf eingestellt werden.

Extraktion, Isolierung, Reinigung, Trennung und Identifizierung sind die bekannten Hauptphasen der Barbitanal-Analyse aus biologischem Material.

Für die *Extraktion* steht eine Reihe bewährter Verfahren zur Verfügung, an erster Stelle das von STAS und OTTO, das die Eiweißfällung mit Alkohol vorsieht. Zahlreiche andere Fällungen, etwa mit Trichloressigsäure, mit Natriumwolframat und Schwefelsäure, mit Bleiacetat u. a. wurden angegeben. Beim Harn genügt meist die direkte Extraktion nach Einstellung des gewünschten pH.

Zusammenfassende Darstellung der bisher gebräuchlichen Barbitanal-Extraktions- und -Nachweismethoden: H. KAISER (1932), H. FISCHER (1940), MAYNERT u. VAN DYKE (1949), RAVENTÓS (1954), UMBERGER (1954).

Die Auswahl der Lösungs- und Extraktionsmittel ist besonders wichtig; obwohl die meisten Barbitale in Chloroform nur schlecht löslich sind, wird es häufig verwendet, weil es größere Reinheit der Extrakte bewirkt. Der Extraktion mit Chloroform haftet aber der Nachteil an, daß manche Barbitanal-Oxydationsprodukte kaum erfaßt werden, da sie in Chloroform schlechter oder nur wenig besser löslich sind als in Wasser, z. B. nach CURRY Hydroxyluminal.

VAN ITALLIE u. STEENHAUER haben folgende Löslichkeitszahlen für Veronal angegeben:

Tabelle 6

Veronal löst sich (bei 20 °C) in

165	Teilen Wasser
9	Teilen 90%igem Alkohol
27,5	Teilen 50%igem Alkohol
18,7	Teilen Äther
257(!)	Teilen Chloroform und
8,9	Teilen Essigester (Äther aceticus, Äthylacetat)

In der amerikanischen Literatur finden sich mehrere Arbeiten mit Angaben über Verteilungskoeffizienten von Barbitalen zwischen Lösungsmitteln, wovon als Beispiel die Tabelle von BUSH, BUTLER u. DICKISON über das Löslichkeitsverhalten

von Evipan, Nor-Evipan und deren Ketoprodukte gebracht wird. Die Daten sind geschätzt. Bei 25–30° C enthielten die Wasserphasen vor der Verteilung 0,3 bis 10 mg/ml.

Aus der Tabelle 7 geht hervor, daß für Barbitale und N-Alkyl-Barbitale Äther als Extraktionsmittel geeignet ist, während bei den Ketoprodukten nur ungenügende Ausbeuten bei einmaliger Extraktion zu erwarten sind, die sich allerdings durch Verschiebung der Mengenverhältnisse verbessern lassen. *Am besten ist die*

Tabelle 7

	Benzol/ Wasser	Äther/ Wasser	Äthyl- acetat/ Wasser
Nor-Evipan . . .	0,4	10	25
Evipan	25	32	65
Keto-Nor-Evipan		0,2	1,8
Keto-Evipan I .		0,5	6,6
Keto-Evipan II .			6,2

Es wurden gleiche Mengen der wäßrigen und der organischen Phase verwendet.

Wird zuerst bei saurer (I), dann bei alkalischer (II) und zuletzt bei bicarbonat-alkalischer (III) Reaktion extrahiert, so sind in I Barbitale, Ureide, organische Säuren (auch Glucuronide) und fast alle extrahierbaren Harnfarbstoffe zu erwarten. In II freie Basen (Alkaloide und synthetische Basen), aber bei hoher Barbitursäure-Konzentration auch noch Spuren von Barbitalen, die ohne weiteres bei alkalischem Milieu übergehen können. In III sind auch *Barbitale (Spuren)* und vor allem ihre Oxydationsprodukte zu erwarten, daneben Harnstoffspuren.

Manchmal treten in diesen Extraktrückständen bereits Kristalle auf, die von Schlafmitteln herrühren können, aber in der Regel normale Harnbestandteile darstellen.

In I finden sich häufig größere nadelförmige, farblose bis leicht gefärbte Kristalle, Hippursäure oder Benzoesäure. Die Extraktrückstände sind gelb bis rotbraun.

In II ist nur ganz selten ein kristalliner Niederschlag zu sehen, die Extrakt-rückstände sind auch meistens farblos.

In III findet sich häufig ein farbloser Niederschlag von sehr kleinen Kriställchen, die von Harnstoff herrühren können.

Man kann also nicht allein aus dem Auftreten von Kristallen auf das Vorhandensein von Schlafmitteln oder anderen körperfremden Substanzen schließen. Bei größerer Übung sind jedoch verschiedene Kristallarten rasch zu erkennen, wenn sie sich von den üblicherweise vorhandenen unterscheiden.

Es ist zweckmäßig, stets die gleiche Grundtechnik zu verwenden, da nur so gute Vergleichsmöglichkeiten zwischen einzelnen Untersuchungen gegeben sind. Abänderungen sind dort erforderlich, wo die oben erwähnte Technik nicht ausreicht oder zu verlustreich ist. Wenn z. B. größere Harnmengen extrahiert werden sollen, würde man mit einem Scheidetrichter zu große Lösungsmittelmengen benötigen. Deshalb wird in solchen Fällen vorteilhaft ein Perforationsgerät benutzt, das kontinuierlich arbeitet und mit kleinsten Mengen des Lösungsmittels eine bestmögliche Ausbeute gewährleistet. Wir verwendeten den Soxhlethschen Extraktionsapparat, nachdem wir den Harn im Wärmeluftstrom bis fast zur Trockne eingedampft hatten. Der verbleibende Salzbrei wird in eine Soxhlethhülle eingefüllt

Verteilung bei Äthylacetat für Barbitale wie für Ketoprodukte, so daß man hier mit sehr kleinen Lösungsmittelmengen auskommt. In der letzten Zeit sind wir daher dazu übergegangen, vorwiegend Äthylacetat zu verwenden, wenn es sich um Extraktionen handelte, die nicht durch Eindampfen oder Abdestillieren des Lösungsmittels, sondern durch Salzbildung des Barbitals und Überführen in eine wäßrige Phase weiterbearbeitet wurden (Essigester siedet bekanntlich erst bei 77°, Äther bereits bei 35°).

und nun mit beliebigem Lösungsmittel ausgezogen. Nativharn haben wir dagegen in einem Apparat nach GREINER u. FRIEDRICHS perforiert. Das Gerät eignet sich zum kontinuierlichen Extrahieren von etwa 500 cm³ Harn. Durch einen Hahn am Boden des Extraktionsgefäßes und durch einen seitlichen Stutzen wird ein Abfüllen der untersuchten Harnmenge und sofortiges Neufüllen — sei es mit einer weiteren Menge des gleichen Harns oder nach pH-Änderung des bereits untersuchten — möglich. Diese Apparatur ist in der vorliegenden Form für Extraktionen mit Flüssigkeiten leichter als Wasser gedacht. Für organische Lösungsmittel, die schwerer sind als Wasser, eignet sich eine andere Apparatur mit U-förmig gebogenem Extraktionsrohr (modifiziert nach PREGL).

Diese Verfahren sind für experimentelle Untersuchungen vorzuziehen, wenn größere Harnmengen vorhanden sind. Bei Vergiftungsfällen sind sie wegen der kleinen Harnmengen meistens nicht zweckmäßig.

Zur Herstellung der Rohextrakte wurde auf jegliche Fällung, Adsorption oder oxydative Eingriffe, wie sie bei früheren Verfahren angegeben worden waren (MOLLE u. KLEIST, GADAMER, HANDORF, VAN ITALLIE u. STEINHÄUER, AUTENRIETH, KÜHN, DEININGER) verzichtet, um möglichst alle extrahierbaren Substanzen zu erfassen.

Die Reinigung der Rohextrakte muß je nach der vorhandenen Menge modifiziert werden. Bei sehr kleinen Extraktmengen, etwa von 5–10 ml Harn, ist vorwiegend die papierchromatographische Trennung angebracht (S. 128). Bei größeren Substanzmengen wurde zur Abtrennung von Verunreinigungen entweder die fraktionierte Vakuumsublimation oder die präparative Papierchromatographie oder ein Verfahren zur Trennung auf Grund verschiedener Löslichkeit der Komponenten angewendet.

Für die papierchromatographische Untersuchung kleiner Harnmengen wurde ein besonderes Extraktionsverfahren entwickelt (S. 129). Zum Nachweis der im Harn enthaltenen gut wasserlöslichen und schlecht extrahierbaren Substanzen (z. B. Harnstoff) wurde die Eindunstung unter Infrarotbestrahlung bei etwa 70° gewählt und die fraktionierte Vakuumsublimation angeschlossen.

Die Isolierung der Substanzen aus den Rohextrakten kann durch Fällungsmaßnahmen (für Barbitale zusammengestellt in BAUER-MOLL), Chromatographie oder Adsorption erfolgen. Zweckmäßig wird eine Methode angewandt, die gleichzeitig die Trennung von Gemischen erlaubt, z. B. ein fraktionierendes Sublimationsverfahren oder die Papierchromatographie verwendet. Im Hinblick auf die Identifizierung ist bei Vorhandensein von ausreichenden Barbitat-Mengen (mehr als 100 γ) die kristalline Darstellung anzustreben.

Wir verwenden neben dem Koflerschen Sublimationsapparat ein einfaches Gerät zur fraktionierten Vakuumsublimation, das nach dem Prinzip des Wärmegradienten gebaut ist und auf M. BEHRENS zurückgeht (über das Gerät und seine Anwendungsmöglichkeit in der Mikrochemie wird an anderer Stelle ausführlich berichtet). Mit diesem Gerät ist in einem Arbeitsgang die Trennung der nichtsublimierbaren von den sublimierbaren sowie der sublimierbaren Substanzen unter sich möglich, wenn ihre Sublimationsgeschwindigkeit unterschiedlich groß ist. Bei einem Vakuum von 10^{-2} Torr laufen die meisten Sublimationsvorgänge bereits in 5–20 min ab. Die einzelnen Fraktionen

sammeln sich in dem etwa 50 cm langen Sublimationsrohr mit etwa 4 mm lichter Weite. Um die geringen Substanzspuren möglichst verlustlos entfernen zu können, haben wir das Rohr mit einer hitzebeständigen Kunststoffolie ausgekleidet. Dieses Gerät hat sich bereits vielfach bewährt. Zum Beispiel können sehr schöne Kristalle auch von manchen Barbitalen erzielt werden, die sonst nur schlecht zur Kristallbildung zu bringen sind. Bereits die morphologische Untersuchung der Sublimate und ihre Anordnung im Rohr gibt bei einiger Übung Hinweise auf die Art der vorhandenen Substanz. Trennungen von Harnbestandteilen, z. B. Benzoesäure, Hippursäure und Harnstoff von Barbitalen sind möglich. Oft können noch γ -Mengen erfaßt und kristalloptisch identifiziert werden. Größere Kristallisate stehen für die Schmelz- und Mischschmelzpunktbestimmung zur Verfügung. Die Ausbeute bei Versuchen mit Reinsubstanz betrug bei 18 untersuchten Barbitalen und Ausgangsmengen zwischen 1 und 20 mg 70–90% (JANUS).

Sehr große Bedeutung hat bei der Vakuumsublimation die Möglichkeit molekularer Veränderungen, z. B. Dekarboxylierung bei Malonursäuren, die wir regelmäßig beobachten konnten, isomere Umlagerung und Kondensation von Harnstoff. Barbitale sublimieren unverändert, bei ihnen kann aber die Fähigkeit, Mischkristalle mit anderen Barbitalen und mit ähnlich gebauten Aromaten zu bilden, empfindlich stören, wenn man die zu erwartenden Bilder nicht aus Vergleichsuntersuchungen kennt. Nach Kenntnis von Testgemischen wird jedoch die Diagnose erleichtert. Auch hierüber wird an anderem Ort ausführlich zu berichten sein.

Die *Papierchromatographie* ist auch in der toxikologischen Analyse unentbehrlich geworden. Verwendet man sie zu Reinigungszwecken und zur Trennung von Gemischen, so kann man die bei Analysen biologischen Materials anfallenden Mengen ohne Schwierigkeiten auf 1–2 Papieren von je 20 cm Breite bewältigen. Nach der Entwicklung und Sichtbarmachung eines Teststreifens werden die Zonen eluiert und sublimiert. PALMIERI u. ROMANO haben 1951 als erste Barbitale papierchromatographisch zu trennen versucht. Heute wird allgemein das von ALGERI u. WALKER (1952) angegebene Lösungsmittelgemisch (aufsteigend) für die Trennung verwendet: N-Butanol gesättigt mit 5 n NH_4OH . Weitere Untersuchungen stammen unter anderem von RAVENTÓS, GRIEG, DEININGER, PFEIL u. HÜBNER, BURMESTER, DIETZ, CURRY, SEIFERT, SCHMIDT u. AROLD, MOHRSCULZ. Zur Sichtbarmachung der Flecken dient am besten Mercuronitrat, weiterhin UV-Licht gefiltert bei 254 m μ , LEMAIRE'S Reagens, Silberacetat KMnO_4 , Kobalt-Salz und flüchtige Basen („Kobalt-Amin“). Eines der empfindlichsten Reagentien zur Sichtbarmachung ist HgNO_3 (etwa 20 γ Erfassungsgrenze). Für Thiobarbiturate eignet sich GNOTES Reagens. Hat man einen Fleck erst einmal geortet, so können noch wesentlich geringere Mengen (5 γ) durch Messung der UV-Absorptionskurve erkannt und in der Regel identifiziert werden.

Wir setzen meistens 2 Flecken vom gleichen Extrakt nebeneinander auf, wovon zunächst ein Streifen nach der Entwicklung mit HgNO_3 behandelt wird. Der andere kann nach der Ortung und Elution der Substanz mit n/2 NaOH spektrophotometrisch gemessen werden. Außerdem lassen wir die gleichen Flecken in einem

Gemisch saurer Reaktion (n-Butanol-Ameisensäure-Wasser 12:1:7 nach JATZKEWITZ) laufen, um einen weiteren Rf-Wert zu bekommen und damit die Beweis-sicherheit zu erhöhen. Besonders bewährt hat sich diese Methode bei der Unter-scheidung von Barbitalen und anderen Schlafmitteln oder sonstigen Harninhalts-stoffen, da erst durch das zweite Laufmittelgemisch eine Erkennung möglich war. Es ist anzuraten, daß in der toxikologisch-analytischen Praxis möglichst wenige Standard-Laufmittelgemische verwendet werden, damit eine gute Vergleichbarkeit gegeben ist. Stets sind Vergleichssubstanzen — soweit vorhanden — mit anzu-setzen. Über die Gewinnung von Vergleichssubstanzen s. S. 137. Kürzlich hat MOHR-SCHULZ als erster eine größere Reihe von Schlafmitteln papierchromato-graphisch nach Körperpassage nachzuweisen versucht. Er verwendete ein ähnliches Gemisch wie ALGERI u. WALKER und machte die Substanzen mit HgNO_3 sichtbar. Seine Ergebnisse decken sich weitgehend mit den unseren, was die Abbauprodukte von Barbitalen betrifft. MOHR-SCHULZ kommt zu dem Schluß, daß die Papier-chromatographie zwar nicht immer eindeutige Resultate zu liefern vermag, aber doch in vielen Fällen zu gut ablesbaren Ergebnissen führt, besonders bei der Be-stätigung eines bestimmten Verdachtes. Wir pflichten ihm bei, daß die Papier-chromatographie häufig die einzig anwendbare Methode ist, nämlich bei geringer Menge des zu untersuchenden Materials, bei sehr geringer Barbitat-Konzentration oder bei anderweitiger Unmöglichkeit, die klassischen Erkennungsmerkmale zu verwenden, von denen er Schmelzpunkt und Sublimationstemperatur nennt.

Mit einem Reagens von guter Barbitursäure-Spezifität, dem Kobalt-Amin können leider nur große Barbitalmengen erfaßt werden, etwa 300 γ . Deshalb sind die unspezifischen, aber empfindlicheren Methoden bei geringer Ausbeute vorzu-ziehen, da die Papierchromatographie nur bei kleinen Mengen vorteilhaft als Identifizierungsmethode angewendet wird.

Um die Erfassung der Barbitat-Ausscheidungsprodukte zu verbessern, gleich-zeitig aber mit möglichst geringer Harnmenge auszukommen, haben wir folgendes Prinzip für die Ausmittlung angewendet: Bei pH 6 werden die Barbitale sowie ihre frei vorliegenden Keto- und Hydroxyprodukte mit Äthylacetat extrahiert, in wenig Ammoniak übergeführt und dieser direkt auf Chromatogramme aufge-setzt. Mit der gleichen Harnportion kann dann die Reaktion nach JATZKEWITZ zum Nachweis basischer Suchtmittel durchgeführt werden. Zum Teil werden sogar Glucuronide und gepaarte Ätherschwefelsäuren mit dieser Methode erfaßt, besser allerdings nach kurzem Erhitzen der Harnprobe mit Salzsäure. Ausführ-lich wird über diese Methode an anderer Stelle berichtet.

Bei unbekannter Anamnese wird es nur selten gelingen, aus dem Rf-Wert eine Differenzierung der einzelnen Barbitale vorzunehmen. Die zahlreichen möglichen Präparate unterscheiden sich chemisch zu wenig (s. Tabelle 8). Besser wird die Diagnose durch das Auftreten von Umwandlungsprodukten und durch das zweite Lösungsmittelsystem gefestigt, da viele Nichtbarbiturate hier weniger hoch laufen als die Barbitale, die fast die Front erreichen.

Die Zuordnung eines einzelnen Fleckes wird außerdem erschwert, da gerade bei den Barbitalen größere Streubreiten der Rf-Werte auf-treten, wie es unter anderem auch MOHR-SCHULZ festgestellt hat. Alles zusammen genommen, müssen die Ergebnisse der papierchromato-graphischen Untersuchung bei forensischen Fällen mit großer Vorsicht bewertet werden. Ohne weitere Identifizierungsmaßnahmen, auf die

nunmehr näher eingegangen werden soll, kann eine sichere Diagnose kaum gestellt werden.

Im Anschluß an die papierchromatographische Untersuchung kann die Identifizierung durch UV-Spektrophotometrie versucht werden. Noch 5 γ Substanz sind damit nachweisbar. Allerdings ist nur die Gruppendiagnose eines Barbiturates möglich, die in Verbindung mit dem papierchromatographischen Ergebnis unter Umständen auf ein bestimmtes Derivat schließen läßt.

Colorimetrie. Für den Nachweis der Barbitale wurde bisher die von ZWIKKER eingeführte Kobalt-Reaktion am meisten verwendet, die auf einer blavioletten Komplexbildung zwischen Barbitursäure und Kobaltsalzen bei alkalischer Reaktion in wasserfreiem Milieu beruht. KOPFANYI hat in zahlreichen Untersuchungen die „Kobaltamin-Reaktion“ quantitativ ausgebaut und angewendet. An Stelle der

Tabelle 8. Tabelle der Rf-Werte verschiedener Barbitale

Präparat	Rf I	Rf II	Präparat	Rf I	Rf II
Veronal . .	0,48	0,90	Pentobarbital	0,74	0,95
Luminal . .	0,50	0,90	Trapanal	0,82	0,95
Phanodrom .	0,60	0,95	Thiogenal	0,80	0,95
Evipan . . .	0,70 ¹	0,95	Baytinal	0,80	0,95
Prominal . .	0,68	0,95	Inactin	0,80	0,95
Medomin . .	0,72	0,95	Keto-Phanodorm	0,23	0,80
Stadadorm .	0,75	0,95	Keto-Medomin	0,25	0,80
Vesperone .	0,75	0,95	Hydroxy-Luminal	0,20	0,55
Noctal . . .	0,57	0,90	Keto-Vesperone	0,25	0,85
Pernocton .	0,70	0,85	Tranapalcarboxylsäure . .	0,21	
Eunarcon . .	0,76	0,95	Tempidorm (Barbitur-		
Butabarbital.	0,72	0,95	säurekomponente) . . .	0,70	0,90
Seconal . . .	0,77	0,95	Pernocton-Hydrolyseprodukt	0,25	0,70
Dial	0,59	0,90		0,45	

I : n-Butanol, 5 n Ammoniak, aufsteigend.

II : n Butanol, Ameisensäure, Wasser.

¹ Den in der Literatur angegebenen Wert von 0,90 konnten wir nicht bestätigen.

zuerst verwendeten anorganischen Basen führte KOPFANYI das Isopropylamin ein, das eine stabile, colorimetrisch meßbare Farbe ergab. OETTEL verwendete die Reaktion modifiziert halbquantitativ. *Essigsäure* und andere *chloroformlösliche Säuren*, *Aldehyde*, *Theobromin*, *Theophyllin*, (KOPFANYI, RILEY), *Thymin*, *Biuret*, *Guanidin*, *Oxamid*, *Hippursäure*, *Kreatinin* und *Sulfonamide* geben ebenfalls die Kobalt-Aminreaktion¹. Wenn auch diese Substanzen meistens nicht stören, da ihre Erfassungsgrenze wesentlich höher liegt als die der Barbitale (100 mg Sulfonamid entsprechen im Farbwert 2 mg Luminal; KOPFANYI, GREEN u. LINEGAR) und da sie in den Extrakten in solchen Mengen nicht zu erwarten sind, so ist damit doch der Wert dieser Reaktion sehr umstritten. Ihre Anwendung hat mehrfach zu Fehldeutungen geführt. Bezüglich der umfangreichen Literatur über Untersuchungen mit der Kobalt-Aminreaktion sei auf die Arbeiten von MAYNERT u. VAN DYKE,

¹ Siehe H. SCHREIBER: Die Zwikker-Bodendorf-Reaktion. Arch. Toxikol. 17, 53 (1958).

von AWE u. WINKLER und von SCHWENKER verwiesen. Es handelt sich hier lediglich um eine Gruppenreaktion, die zwischen den einzelnen Barbitalen oder auch ihren Oxydationsprodukten nicht zu unterscheiden gestattet. PAULUS u. PRIBILLA sowie AWE und WINKLER haben neuerdings versucht, die Kobalt-Reaktion quantitativ spektrophotometrisch auszuwerten.

Eine weitere Farbreaktion, ebenfalls von ZWIKKER erstmals beschrieben, ist die *Kupfersulfatpyridinprobe*. Sie kann in Lösung oder mit Trockensubstanz ausgeführt werden. Barbiturate werden violett, Thiobarbiturate grün (RAVENTÓS, HEISE u. KIMBEL). Nach unseren Erfahrungen ist die Probe bei violetter Farbreaktion nur als Hinweis auf Barbitale zu verwerten. Bei grüner Farbreaktion ist Zurückhaltung geboten, da auch mit Hippursäure eine Grünfärbung eintritt. Die Kupfersulfatpyridinkomplexe wurden von LEVI u. HUBLEY infrarotspektrophisch genauer untersucht.

Komplexbildung. MOLLE verwendete MILLONS Reagens zum Nachweis von Veronal, PÉGUIERIE u. LEMAIRE empfahlen DENIGÈS Mercurisulfatlösung. Beide Reagentien ergeben mit verschiedenen Barbitalen eine Fällung bzw. Trübung. SCHNELLER gibt die Erfassungsgrenze mit 0,02%iger wässriger Luminallösung an. PFEIL u. GOLDBACH haben auf der Quecksilberalzbildung eine quantitative Barbitat-Bestimmung aufgebaut, indem sie das Quecksilber mit Dithizon colorimetrisch nachwiesen. Auch diese Probe ist nicht spezifisch. FABER gibt Xanthydrolniederschläge von charakteristischem Schmelzpunkt an. Weitere zahlreiche Fällungsreagentien nennt UMBERGER (in GONZALES). Die meisten Methoden eignen sich wenig für biologisches Material und sind nicht besonders empfindlich.

Mikroschmelzpunktbestimmungen sollten stets durchgeführt werden (L. KOFLER), verlangen aber eine hochgradig gereinigte Substanz. Außerdem liegen die Schmelzpunkte vieler Barbitale untrennbar dicht beieinander, so daß eine Unterscheidung selbst nach Mischschmelzpunktbestimmung schwer möglich ist. Bei den Oxydationsprodukten verhält es sich ähnlich. Die im biologischen Material unvermeidlichen Beimengungen bedingen aber Schmelzpunktdepressionen, so daß die Literaturdaten nicht erreicht werden (PAULUS).

Kristalloptik. Die bisher beschriebenen Untersuchungsmöglichkeiten ließen eine sichere Identifizierung nur bei größerem Analysenmaterial zu, wobei Barbitalgemische kaum zu trennen waren. Wegen der Vielzahl von Barbitalen wurde das Bedürfnis nach einer genügend sicheren Unterscheidungsmöglichkeit immer größer.

Die Kristalloptik zur Bestimmung physikalischer Konstanten wird in der Analyse noch wenig verwendet. Die rein beschreibende Betrachtung der Kristalle wurde zwar schon vor mehr als 100 Jahren in der Toxikologie angewandt (HELVIG), aber sie hat zu berechtigter Kritik geführt, da sich am Äußeren der Kristalle vielfach Ähnlichkeiten auch bei verschiedenartiger chemischer Zusammensetzung zeigen. BRANDSTÄTTER hat deshalb die rein habituelle Beschreibung von Kristallderivaten durch TURFITT als ungenügend für eine Identifizierung der Barbitale abgelehnt. R. FISCHER aus der Schule von L. KOFLER sowie A. KOFLER haben kristalloptische Untersuchungen an pharmazeutischen Substanzen vorgenommen. R. FISCHER hat Kristallformen und einzelne kristalloptische Daten beim Nachweis von Schlafmitteln erwähnt, meistens nur die Lage der Auslöschungsrichtungen. HAAS untersuchte als erster in größerem Umfang Arzneimittelkristalle optisch, beachtete dabei die möglichen Modifikationen aber nur unvollständig, was L. KOFLER zu der Bemerkung veranlaßte, daß dieses Verfahren für die allgemeine Anwendung wohl zu schwierig sei, weil Fehlermöglichkeiten offenbar nicht einmal von Mineralogen ausgeschaltet werden könnten.

Wenn auch die Anwendung kristalloptischer Methoden in der Mikroanalyse eine langwierige Einarbeitung notwendig macht, so lohnt sich

die Mühe trotzdem, weil sie in vielen Fällen gerade für die toxikologische Praxis die Methode der Wahl darstellt. Mit sehr wenig Substanz (oft Bruchteile eines Gamma), die zudem nicht verbraucht wird, ist häufig eine Identifizierung möglich.

Genügende „Bestimmungsstücke“, wie z. B. *Kristallmorphologie* (obwohl sie nicht zur eigentlichen Optik gehört), *Flächenwinkel*, *Spaltflächen*, *Isotropie* und *Anisotropie*, Größe der *Doppelbrechung* (aus Interferenzfarben und Dicke), Lage der *Auslöschungsrichtungen*, *Brechungszahlen* und deren Zuordnung zu bestimmten Kristallrichtungen, *optischer Charakter*, *Einachsigkeit* oder *Zweiachsigkeit*, *Lage und Winkelbeziehung der optischen Achsen*, *Achsendispersion*, *Dichroismus*, *Pleochroismus*, *Anomalien* lassen sich regelmäßig bei niedrig symmetrischen Kristallen finden, wobei eine Auswahl hiervon im allgemeinen genügt. Organische Substanzen sind in der Regel von niedriger Symmetrie, also rhombisch, monoklin oder triklin. Wir haben die kristalloptischen Daten der wichtigsten Barbitale (soweit noch nicht in dem Tabellenwerk von WINCHELL erfaßt) und ihrer Oxydationsprodukte gemessen. Insbesondere haben wir aber die gut meßbaren optischen Konstanten von Schwermetallhalogenkomplexen der Barbitale (nach LÜDY u. TENGER s. S. 133) bestimmt (zur Zeit in Vorbereitung). Zur Erzielung schöner Kristalle eignet sich wiederum die fraktionierte Vakuumsublimation. Da Barbitale eine geringe Sublimationsgeschwindigkeit haben und nur schwer kristallisieren, erweist sich diese Methode hier von besonderem Nutzen. Wo wir mit Hilfe der allgemein gebräuchlichen Mikrosublimation nach KOFLER nur glasartige harte Beläge erhielten, wurden im Vakuumrohr oft schöne Kristallisate beobachtet.

Die kristalloptische Untersuchung ist wesentlich empfindlicher und verträgt viel mehr Verunreinigungen, als die Schmelzpunktbestimmung. Das Auftreten von Modifikationen erweist sich als förderlich für die Diagnose, während es die Schmelzpunktbestimmung stört (GOLDBACH u. OFFER-SCHAUM). Für forensische Analysen ist die kristalloptische Identifizierung oft der Schlußstein aller diagnostischen chemisch-physikalischen Maßnahmen, denn die übrigen sehr empfindlichen Erkennungsmethoden organischer Gifte (Papierchromatographie + Spektrophotometrie) sind nicht spezifisch genug, für Schmelzpunkts- und Mischschmelzpunktsbestimmungen reicht aber die Menge und der Reinheitsgrad der Ausbeute selten aus.

Zum Teil wurden auch röntgenographische Strukturanalysen vorgenommen und die Ergebnisse früherer Untersucher dadurch gefestigt. Die Röntgenfeinstrukturanalyse muß als wertvolles Hilfsmittel für die Erkennung kleiner Mengen mikrokristallinen Materials bezeichnet werden. Wir konnten bei einer Leiche nach 8 Wochen starker Fäulnis im Magen Phanodorm mittels Debye-Scherrer-Diagramm nachweisen.

HUANG hat in mehreren Veröffentlichungen einige Barbitale an Hand von Debye-Scherrer-Diagrammen untersucht und z. B. durch Vergleich der Kristallformen von Vakuumsublimaten das Auftreten von 4 Modifikationen beim Veronal bestätigen können. Beim Luminal fand er sogar zwei bisher noch unbekannte Modifikationen, von denen eine einen Schmelzpunkt von 177° hat. Bisher waren von Luminal 5 Modifikationen (Fp. zwischen 155 und 175° nach KOFLER) bekannt. Dagegen war es ihm nicht möglich, bei Numal die von BRANDSTÄTTER angegebenen 4 Modifikationen zu finden, sondern er bekam immer nur drei mit den Schmelzpunkten 133° , 139° und 142° .

Die Bestätigung der durch Schmelzpunktbestimmungen ermittelten Polymorphieerscheinungen durch röntgenologische Feinstrukturanalytik ist daher unbedingt anzustreben, aber bisher noch kaum durchgeführt worden. Die Identifizierung verschiedener Modifikationen einer Substanz kann schließlich am besten infrarotspektrophotometrisch erfolgen. Erfassungsgrenze etwa 200γ .

Für die praktische Untersuchung kleinster Substanzmengen kristallisierter Materie genügen aber in den meisten Fällen die kristalloptischen Methoden. Voraussetzung ist hierbei, daß genügend gut ausgebildete Einzelkristalle vorliegen, die mehr als etwa 30μ lang und nicht allzu schmal sind. Werden solche Kristalle nicht erzielt, kann man sich auf andere Weise helfen. Für unsere Zwecke haben sich besonders die Schwermetall-Halogen-Reagentien von LÜDY-TENGER bewährt.

Zunächst aber benutzt man vorteilhaft die Mikrosublimation auf dem Kofler-Gerät, um bei langsam ansteigender Temperatur das Wachstum der Kristalle zu beobachten bis zur Bestimmung der Schmelztemperatur (dies nach Wechseln des untergelegten Objektträgers und Entfernung des Glasbänkchens). Bei niedriger Temperatur sind meistens die instabilen und metastabilen Formen zu erzielen, die sich erst bei höherer Temperatur in die stabile Modifikation umwandeln. Sind diese Modifikationen bekannt und aus früheren Beobachtungen dem Untersucher geläufig, so ist es vielfach ein leichtes, bereits beim Auftauchen der ersten Kristalle eine bestimmte Substanz zu diagnostizieren. Als Beispiel sei das Veronal genannt, das in ganz verschiedener Weise auskristallisiert. Auf dem Mikroheiztisch nach KOFLER findet man bei 120° Sublimationstemperatur die IV. Modifikation (Fp. 176°), die von LINDPAINTER beschrieben wurde. Es handelt sich um rechtwinkelige Platten, die häufig parallel verwachsen sind und dem triklinen System angehören. Daraus entwickeln sich die monoklinen Nadeln der Modifikation III (Fp. 183°) und schließlich entstehen stabile (metastabile) Kristalle der Modifikation II, prismatische, flächenreiche Kristalle (Fp. 188°). Bei längerem Erhitzen über 150° bilden sich die trigonalen,

einachsigen Kristalle der stabilen Modifikation I (Fp. 191°). Diese wird nur selten entdeckt. Am häufigsten sind die Kristalle IV und II. Die letztgenannten (II) treten vor allem in Vakuumsublimaten auf.

Für die Erkennung kleinster Barbital-Mengen aus biologischem Material und Unterscheidung der einzelnen Derivate hat sich uns die Komplexbildung mit Schwermetall-Halogen-Reagentien (LÜDY-TENGER) bestens bewährt. Diese Methode, von LANG u. STEPHAN sowie von ARNOLD besonders auf Barbitale angewandt, eignet sich als einzige auch für die Schnelldiagnostik bei Vergiftungsfällen. Man kann notfalls auch Rohextrakte mit diesen Reagentien behandeln und charakteristische Ergebnisse erzielen. Es gehört allerdings eine große Übung und Erfahrung dazu, die Bilder richtig einzuordnen, da eine große Zahl von Substanzen derartige Komplexe bilden kann. Beispielsweise kann man von den meisten Barbitalen Komplexkristalle erhalten, die sich auch bei großer chemischer Ähnlichkeit der Substituenten klar unterscheiden (FAHR). Auch die Oxydationsprodukte liefern zum Teil charakteristische Komplexe und die Acetureide und Malonursäuren sind gleichfalls in gut unterscheidbarer Form zu erkennen.

Wir haben deshalb die kristalloptische Untersuchung von Schwermetall-Halogen-Komplexen der Barbitale, Oxy- und Ketobarbitale und von Ringspaltprodukten durchgeführt.

Abschließend ist auf die bromhaltigen Barbitale Noctal, Pernocton, Vesperone, Eunarcon, Sigmodal zu verweisen, bei deren Nachweis die Untersuchung des Harns oder sonstigen Materials auf Brom (in organischer bzw. anorganischer Bindung) von Nutzen sein kann. Über eine einfache spezifische Brombestimmung im Harn und in anderem biologischen Material wird an anderem Orte berichtet (SCHMIDT u. BÖTTCHER).

Untersuchungsergebnisse bei den einzelnen Barbitalen, insbesondere bei Barbital-Vergiftungen

Veronal. Bis vor kurzem herrschte die Auffassung, daß Veronal praktisch unverändert und zu 70—90% der aufgenommenen Menge mit dem Urin ausgeschieden wird. Unsere bisherigen Erfahrungen entsprechen diesen Literaturangaben. 1957 erschien eine Arbeit von GOLDSCHMIDT u. WEHR über den Metabolismus von Veronal. Diese Autoren fanden im Rattenurin nach Verabreichung von 2 C¹⁴-markiertem Veronal neben etwa 95% des unveränderten Mittels etwa 0,8% 5-(β -Hydroxyäthyl)-5-äthyl-Barbitursäure (I), etwa 2,5% 5-Äthylbarbitursäure (II) und etwa 2,0% als Paarungsprodukt von (I). Bei der Reaktionsweise der übrigen Barbitale, die alle mehr oder weniger stark abgebaut werden, überrascht diese Entdeckung nicht. Veronal hatte bisher eine Art Sonderstellung, weil es als einziges Barbital ohne Abbauvorgänge den Organismus passieren sollte. Man schrieb diese Fähigkeit

der Stabilität der Äthylgruppen im Organismus zu, die in der Regel nicht verändert werden. In der letzten Zeit sind jedoch von einem weiteren Schlafmittel (Doriden), dessen chemische Formel Phenyl-äthyl-Glutar-säureimid lautet, Abbaumechanismen bekannt geworden (KEBRLE u. HOFFMANN, HOFFMANN, KEBRLE u. SCHMID), in deren Verlauf ebenfalls eine Äthylgruppe abgespalten wird, so daß Phenylglutarsäureimid zur Ausscheidung gelangt. Wenn man eine Parallele zur Phenyläthyl-barbitursäure (Luminal) zieht, so wären hier nach dem gleichen Schema ähnliche Abbauprodukte zu erwarten. Die einzelnen Reaktionsstufen des Äthylgruppenabbaues konnten beim Doriden noch nicht völlig aufgeklärt werden. Möglich scheint wie beim Veronal die β -Hydroxylierung zu sein.

Die Ergebnisse von GOLDSCHMIDT u. WEHR konnten bisher beim Menschen nicht bestätigt werden. Wir selbst haben bei zahlreichen Veronal-Vergiftungen keine entsprechenden Beobachtungen machen können, sondern stets nur die Reinsubstanz gefunden. Papierchromatographisch hätten sich aber die Abbauprodukte nachweisen lassen müssen, auch wenn nur wenige Prozent der aufgenommenen Dosis vorhanden gewesen wären. GOLDSCHMIDT u. WEHR haben als R_f -Werte (in n-Butanol, gesättigt mit 2n-Ammoniak absteigend) für Veronal 0,58, für (I) 0,22 und für (II) 0,17 angegeben. Das Paarungsprodukt bleibt am Start sitzen. Mit geringen Schwankungen wären die gleichen Flecken auch bei der von uns verwendeten aufsteigenden Methode mit n-Butanol-5n-Ammoniak zu erwarten. Sie liegen allerdings im Bereich der R_f -Werte von normalen Harnsubstanzen, die mit HgNO_3 Flecken liefern, so daß sie unter Umständen schwer zu erkennen sind. Es ist aber auch zu bedenken, daß bei therapeutischen Dosen die Erfassungsgrenze kaum erreicht wird, wenn sich ähnliche Prozentmengen wie bei der Ratte ergeben sollten. Weiterhin ist es durchaus möglich, daß der Mensch diesen Abbau wie er bei der weißen Ratte beobachtet wurde, nicht zuwege bringt, vor allem nicht bei Vergiftungen mit allgemeiner Stoffwechselretardierung, auf die bereits aufmerksam gemacht wurde. Ähnliche Überlegungen sind auch bei Vergiftungen mit anderen Barbitalen notwendig. Man wird aber in Anbetracht der Ergebnisse von GOLDSCHMIDT u. WEHR bei der Beurteilung von papierchromatographischen Befunden vorsichtig sein müssen und beim Vorhandensein von Abbauprodukten Veronal nicht ausschließen dürfen.

Bei den Veronal-Vergiftungen, deren Nachweis wegen der großen Ausscheidungsmengen (meist über 10 mg-% im Urin) und der langen Ausscheidungsdauer im allgemeinen nicht schwierig ist, fiel uns auf, daß die normalen sauren Harnbestandteile, Benzoesäure und Hippursäure desto geringer vorhanden waren, je höher der Barbitat-Spiegel war.

Luminal. Bei den von uns beobachteten Versuchen mit therapeutischen Mengen war die Aufnahme von 0,1 g Luminal papierchromatographisch nach 6, 15 und 24 Std gut nachweisbar. Das unveränderte Luminal ist in solchen Fällen in geringerer Menge vorhanden, als ein Umwandlungsprodukt, das im ammoniakalischen Laufmittelgemisch R_f 0,2 hat. Es findet sich im sauren und im bicarbonatneutralen Extraktückstand. Auch bei Versuchen mit anderen Barbitalen fiel auf, daß entweder bei ungenügender Extraktion der angesäuerten Lösung oder bei Ausscheidung in gebundener Form erst im bicarbonatneutralen Extrakt Barbitale in Erscheinung traten, wobei es sich in der Regel um Oxydationsprodukte mit intaktem Barbitursäure-Ring handelte. Beim Luminal war es vermutlich p-Hydroxyphenyläthylbarbitursäure, die von BUTLER u. Mitarb., von CURRY, sowie von ALGERI u. WALKER gefunden wurde. Wir konnten diese Verbindung aus Harn noch nicht isolieren, aber synthetisch darstellen.

Bei tödlichen Luminal-Vergiftungen konnten wir bisher noch nie ein Umwandlungsprodukt des Luminals nachweisen oder auch nur wahrscheinlich machen, sondern nur unverändertes Luminal finden. Bei Vergiftungen, die überlebt wurden, waren durch die therapeutischen Maßnahmen die im Harn vorhandenen Substanzen nicht mehr klar genug überschaubar, um aus dem Vorfinden eines unbekannten Stoffes auf das Oxydationsprodukt des Luminals schließen zu können. Unsere Ergebnisse stehen mit den bisher veröffentlichten Angaben der übrigen Toxikologen in Einklang und auch MOHRSCHULZ, der besonders auf Umwandlungsprodukte geachtet hat, konnte nur in einem Fall (nach intramuskulärer Injektion von 5 ml einer 20%igen Luminal-Natrium-Lösung) zwei auf Abbauprodukte verdächtige Flecken finden, von denen einer (sehr geringe Menge) R_f 0,4 im Isopropanol-Chloroform-Ammoniak-Gemisch hatte, der andere 0,03.

Phenyläthylacetylarnstoff, ein mögliches Abbauprodukt des Luminals konnten wir in praktischen Fällen bisher nie nachweisen. Auch bei experimenteller Fäulnis war Luminal gut haltbar und erst nach 2jähriger Aufbewahrung gelang es uns, aus einer Harnprobe mit Luminal-Natrium-Zusatz neben einer großen Menge Luminal eine kleinere Fraktion abzutrennen, die sich als Phenyläthylacetylarnstoff erwies. Wir benutzen das Ausmittlungsverfahren von ASPELUND und SKOGLUND und isolierten die Substanzen durch die beschriebene fraktionierende Vakuum-sublimationsmethode.

Aus Luminal konnten wir auf verschiedenen Wegen Phenyläthylacetylarnstoff zu Vergleichszwecken herstellen. Besonders rein konnte Luminal bei 3 tödlichen Vergiftungen aus den formalinfixierten Gehirnen isoliert werden. Es war zu einem großen Prozentsatz in die Fixierungsflüssigkeit übergegangen. Auch hier war trotz

sorgfältiger Untersuchung weder ein Oxydationsprodukt mit erhaltenem Barbiturat-Ring, noch ein Ringspaltungsprodukt des Luminals zu finden. *Formalin verhindert offenbar die hydrolytische Barbiturat-Zersetzung.* SUNSHINE u. HACKETT verwendeten formalinfixiertes Gewebe zum Barbituratnachweis.

Phanodorm. Nach Phanodormaufnahme fanden wir papierchromatographisch fast stets das unveränderte Mittel in geringer Menge neben einem Abbauprodukt. Dieses hatte im alkalischen Laufmittelgemisch den R_f -Wert 0,23, im sauren 0,7—0,8. Zur Klärung der Frage, ob es sich hierbei um die von FRETWURST, HALBERKANN u. REICHE (1932) gefundene Verbindung Ketohephenyl-äthylbarbitursäure handelte, stellten wir nach dem von TSUKAMOTO, TAKABATAKE u. YOSHIMURA beschriebenen Verfahren (Chromsäureoxydation in Eisessig) diese Verbindung her. Dabei waren jedoch mindestens 3 Produkte mit fast gleichen Eigenschaften zu erhalten, wie die papierchromatographische Untersuchung zeigte, und wie sich teilweise auch aus der Vakuumsublimation des Syntheseproduktes ergab. Außer Spuren von unverändertem Phanodorm erhielten wir in der Hauptmenge eine Substanz, die auf dem Papier im alkalischen Laufmittelgemisch von 0,2—0,3 lief und *drei ineinander aufgehende Flecken* erkennen ließ. Die präparativ-papierchromatographische Reinigung ergab eine Substanz mit Fp. 218—222°. Dies stimmte mit den Angaben von FRETWURST u. Mitarb., sowie von TSUKAMOTO u. Mitarb. gut überein. Das Absorptionsspektrum im UV-Licht entsprach dem eines Barbiturats, dessen Minimum etwas zum kurzwelligen Spektralbereich hin verschoben war. Nach TSUKAMOTO ist dieser Effekt durch die Ketogruppe am Cyclohexenylring bedingt, weshalb er die Verbindung 3-Ketophanodorm nannte. Bei der fraktionierten Vakuumsublimation erhielten wir eine Substanz mit Fp. 211—213° und eine weitere mit Fp. 240—245°. Außerdem fand sich eine Substanz, die sich etwas weiter vom Rückstand kondensiert hatte, mit Fp. 138—140°. Während es sich bei der Hauptfraktion um 3-Ketophanodorm handelte, war neben Resten von unverändertem Phanodorm eine kleine Menge der hochschmelzenden, bisher unbekannten Substanz vorhanden, die nach ihren papierchromatographisch erkennbaren Eigenschaften dem 3-Ketophanodorm sehr ähnlich sein mußte. Nachdem wir die gereinigte Substanz mit Fp. 218 und 222° kristalloptisch untersucht und vor allem ihre Sublimationsformen unter verschiedenen Versuchsbedingungen kennengelernt hatten, fanden wir sie auch bei Vergiftungsfällen mehrfach wieder. Das Komplexbildungsvermögen ist weniger gut, als bei den unveränderten Barbitalen, doch lassen sich auch hier genügend Eigenschaften für die Sicherung der Diagnose erkennen.

Bei Versuchen mit jeweils einer Tablette war Phanodorm im Harn meistens bis 24 Std nach der Aufnahme zu finden. Mengen und zeitliche

Verteilung der Reinsubstanz und des Keto-Produktes, das übrigens auch nicht immer einheitlich war, variierte stark von Mensch zu Mensch. Teils konnten wir feststellen, daß die Hauptmenge des zur Ausscheidung gelangenden Phanodorms bereits im Morgenharn zu finden war (Aufnahme der Tablette am Spätabend vorher) und daß sich im Tagesharn praktisch nur noch „Ketophanodorm“ fand. In diesen Fällen war auch die Wirkung am Morgen abgeklungen. Wurde jedoch tagsüber noch unverändertes Phanodorm ausgeschieden, wobei gleichzeitig Ketophanodorm zunächst in geringer Menge auftrat, so klagte die Versuchsperson über Nachwirkungen bis zum Nachmittag, z. B. über leichte Benommenheit und Schläfrigkeit. *Derartige Zusammenhänge zwischen der chemischen Umwandlung und dem Abklingen der Wirkung* konnten wir auch bei anderen Schlafmitteln beobachten. Die papierchromatographischen Ergebnisse zeigen, daß sich im sauren, alkalischen und (am besten) im neutralen Extrakt das Phanodormumwandlungsprodukt finden läßt. Die R_f -Werte sind häufig etwas veränderlich, was nicht nur an der Labilität des Lösungsmittelgemisches, sondern auch an der Verschiedenheit der Extrakt rückstände selbst liegt. Ist z. B. viel Benzoe- oder Hippursäure im Extrakt vorhanden, so wird der Ketophanodormfleck „hochgedrängt“ und die ursprünglichen R_f -Werte um 0,23 reichen bis 0,35. Bei Phanodormvergiftungen ist die Ausscheidung etwa 2—3 Tage lang zu verfolgen.

Auch bei Phanodorm sind wegen des großen Ausscheidungsdefizits noch weitere Stoffwechselsubstanzen zu vermuten, aber bisher nicht gefunden worden. Papierchromatographisch haben sich bei unseren Versuchen Anhaltspunkte für das Auftreten von UV-Licht absorbierenden Substanzen ergeben, die im alkalischen und bicarbonatneutralen Milieu durch Extraktion erfaßt werden und mit HgNO_3 nicht sichtbar zu machen sind.

Kürzlich fanden wir bei einer akut (höchstens nach mehreren Stunden) tödlich verlaufenen Phanodorm-Vergiftung (leider konnte nur der Harn der Leiche untersucht werden) große Mengen von 3-Ketophanodorm, aber keine Spur der unveränderten Substanz. Diese Beobachtung ist deshalb von Bedeutung, weil es auch unter Versuchstieren solche gibt, die Phanodorm nur in Form der Ketoprodukte ausscheiden und andere, die auch einen geringen Prozentsatz unveränderter Substanz im Urin aufweisen.

Prominal. Zwei Versuche mit je einer Tablette (Extrakt von 100 ml Harn, der 8 Std nach Tabletteneinnahme gelassen wurde) ergaben keine Hinweise auf körperfremde Substanzen, insbesondere nicht auf Prominal, Luminal oder Hydroxyluminal. Auch Wiederholungsuntersuchungen nach mehrmonatiger Fäulnis blieben ergebnislos.

Evipan. Nach Aufnahme von 2 Tabletten wurden papierchromatographisch keine Anhaltspunkte für Evipan oder für ein Abbauprodukt gefunden. Wir versuchten nach dem Vorgang von TOCHINO 3-Keto- und 3-Hydroxyevipan herzustellen, indem wir den Ascorbinsäure-Oxydationsmodellansatz nach BRODIE u. Mitarb. verwendeten. Es gelang ebenso wie bei TOCHINO, 3 Oxydationsprodukte zu erhalten, von denen zwei nach ihrem R_f -Wert (0,40 und 0,57 im Butanol-Ammoniakgemisch) mit den von TOCHINO bei seinen Versuchstieren ermittelten übereinstimmen. Von den Substanzen, über deren Eigenschaften gesondert berichtet wird, ergab die bei R_f 0,40 eluierte mit Schwermetallhalogenreagentien Komplexe, wie wir sie bei fraglichen Vergiftungsfällen bereits mehrfach beobachtet aber nicht identifiziert hatten. Vermutlich hatte es sich um die Aufnahme von Evipan gehandelt. MOHRSCHULZ gibt R_f -Werte für die von ihm beobachteten Evipanausscheidungsprodukte an, die mit denen von TOCHINO gut übereinstimmen. Interessanterweise konnte von ihm bei peroraler Evipan-Verabreichung das Vorhandensein von 5, bei intravenöser Gabe nur von 2 Abbauprodukten beobachtet werden.

Medomin. Bekanntlich verhält sich Medomin — entsprechend seiner chemischen Verwandtschaft — ähnlich wie Phanodorm im Organismus, was auch bei der Harnausscheidung zum Ausdruck kommt. Bei therapeutischer Medominaufnahme konnten wir nur papierchromatographisch in den ersten 12 Std Spuren des Ausscheidungsproduktes (R_f -Wert 0,2—0,3 im alkalischen Laufmittelgemisch) nachweisen, unveränderte Substanz war nicht zu finden. Da das Oxydationsprodukt, nach PULVER 3-Keto-Cycloheptenyläthylbarbitursäure (wir nennen es „3-Ketomedomin“), ebenfalls nur in kleinen Mengen zu finden war, konnte die Unterscheidung zwischen Phanodorm und Medomin nur indirekt aus dem Fehlen der unveränderten Substanz getroffen werden, was natürlich mit Unsicherheitsfaktoren belastet ist (s. Beobachtung S. 138). Wird unverändertes Medomin mit ausgeschieden, so ist die Erkennung meistens nicht schwierig, da sich die R_f -Werte von Medomin (0,72) und Phanodorm (0,60) zwar gering, aber deutlich unterscheiden. Bei Aufnahme sehr großer Mengen von Medomin, z. B. 20 Tabletten täglich, wie wir sie bei einem Opiatsüchtigen während einer Urinkontrollperiode beobachten konnten, traten auch Spuren von unverändertem Medomin neben größeren Mengen von 3-Ketomedomin auf, das durch fraktionierte Vakuumsublimation weitgehend gereinigt werden konnte. Daneben war mit Schwermetallhalogenreagentien Medomin nachzuweisen, das mit Hippursäure verunreinigt war. Die Komplexbildungsfähigkeit des Medominoxidationsproduktes, das einen Schmelzpunkt von 190 bis 200° hatte (nach PULVER 223°), war ebenso wie beim 3-Ketophanodorm gering. Nur langsam traten dunkelbraune Kristalloide auf, die sich aus

Schmelztropfen bildeten. Nach unseren bisherigen Untersuchungsergebnissen besteht sowohl bei Phanodorm wie bei Medomin der Eindruck, daß die Oxydationsprodukte als *Gemisch sehr ähnlicher Substanzen* vorliegen (Isomere?).

Die Untersuchungsergebnisse mit papierchromatographisch gereinigten Harnextrakten des Medominoxidationsproduktes lassen auch erkennen, daß nicht nur *eine*, sondern mindestens *zwei* Substanzen vorliegen. Möglicherweise handelt es sich um Isomere, deren Auftreten nebeneinander die Kristallisation erschwert. Bei dem genannten Süchtigen war die narkotische Komponente trotz der übergroßen Dosis stark in den Hintergrund getreten, wie dies bei Gewöhnung bei fast allen Barbitalen der Fall ist. Die Ausscheidung des 3-Ketomedomins war innerhalb weniger Tage auf sehr kleine Mengen abgesunken, wenn statt des Barbitals wieder Opiate aufgenommen worden waren. Tödliche Vergiftungen mit Medomin konnten wir nicht beobachten. Der Versuch, aus Medomin mit Hilfe der Chromsäureoxydation 3-Ketomedomin herzustellen, schlug fehl. Auch Versuche mit frischem Schweineleberbrei führten nicht zu der gewünschten Umwandlung.

Stadadorm. In mehreren Versuchen mit therapeutischer Dosierung war nach abendlicher Aufnahme von 0,2 g Stadadorm im Morgenharn das unveränderte Mittel neben einem Oxydationsprodukt nachzuweisen, das nach alkalischer und bicarbonatneutraler Extraktion mit einem R_f -Wert von 0,2–0,3 auf den Chromatogrammen, die im alkalischen Laufmittelgemisch entwickelt worden waren, zu finden ist. Am Tage darauf (36 Std nach der Tablettenaufnahme) war nur das unveränderte Stadadorm, nicht aber das Abbauprodukt nachzuweisen. Aus den Extrakten größerer Harnmengen konnte keine Substanz isoliert werden, die sich von den normalen Harnbestandteilen unterschied. In vermehrter Menge waren Benzoe- und Hippursäure nachzuweisen. MOHRSCHULZ fand ebenfalls unverändertes Stadodorm neben einer größeren Menge von 2 Umwandlungsprodukten. Seine R_f -Werte liegen hier in einer etwas anders zusammengesetzten Steiglösung insgesamt ein wenig höher als unsere (z. B. Stadodorm 0,85, während wir 0,75 beobachteten, und das Hauptausscheidungsprodukt bei 0,45, wir bei 0,2–0,3). Auch bei Stadadorm konnten wir mit Hilfe der Chromsäureoxydation trotz mehrfacher Ansätze bisher noch kein Oxydationsprodukt synthetisieren.

Vesperone. Bei einer überlebten Vergiftung mit Vesperone (Aufnahme unbekannter Mengen in Selbstmordabsicht, mehrstündiges Koma) wurden in den übersandten sehr kleinen Harnmengen 2 Barbitale gefunden, die den R_f -Wert 0,65 im NH_3 -Gemisch und (vermutlich ein Oxydationsprodukt) 0,25 hatten. Beide waren in etwa gleichen Mengen vorhanden. Reinsubstanz hat einen R_f -Wert von etwa 0,75, aber mit

deutlicher Schwanzbildung nach unten, was für beginnende hydrolytische Bromabspaltung spricht. Daraufhin wurden Versuche mit therapeutischer Dosierung durchgeführt. Nach Aufnahme von $0,3 \text{ g} = 2$ Tabletten Vesperone am Abend war am nächsten Tag noch eine gewisse Benommenheit bis zum Nachmittag vorhanden. In den Harnextrakten (Morgen- und Nachmittagsurin) wurde jeweils ein Umwandlungsprodukt in gerade noch erfaßbarer Menge gefunden und Spuren der Reinsubstanz. Der R_f -Wert lag bei 0,65 und 0,25. Beide Substanzen hatten die für Barbitale obligate UV-Absorptionskurve. Die höher wandernde Substanz ging in den bei saurer Reaktion hergestellten Ätherextrakt über, während das zweite Produkt im alkalischen und im bicarbonatneutralen Extraktückstand zu finden war. Anzeichen für ein Umwandlungsprodukt ergaben sich aus dem Auftreten eines weiteren Fleckes mit charakteristischer Absorption dicht unterhalb der ersten Substanz. 36 Std nach Tablettenaufnahme waren die genannten Substanzen noch deutlich nachzuweisen, die aufgefundene Menge war eher größer als am ersten Tag.

Trapanal = Thiopental. Die Ausscheidungsprodukte des Trapanal wurden eingehend untersucht. Über die erzielten Ergebnisse wurde bereits berichtet (SCHMIDT u. AROLD). Als Thiobarbiturat, das nur intravenös verwendet wird, hat dieses Präparat, ebenso wie die anderen Thiobarbiturate nur geringes forensisches Interesse.

Weiterhin wurden mit Nembutal (= Pentobarbital-Na), Numal (im Allional und Somnifen), Amyl-allylbarbitursäure (im Tempidorm), Butabarbital und Secobarbital (beide im Tridomal und Trisomin) sowie Sandoptal (im Optalidon) Versuche durchgeführt, doch sind die Ergebnisse für eine Berichterstattung noch nicht ausreichend.

Bei unseren Untersuchungen zeigten sich die überaus großen Schwierigkeiten einer sicheren Erkennung von Barbitalen in den Körperorganen oder -ausscheidungen. Nur die häufiger verwendeten Derivate sind bisher soweit bekannt, daß Aussicht auf erfolgreiche Erkennung im Vergiftungsfall besteht. Ein empfindlicher Mangel ist es bei der Untersuchung von seltenen Barbitalen, wenn keine Vergleichssubstanz der fraglichen Oxydations- und Spaltprodukte zur Verfügung steht. Solche Vergleichssubstanzen sind aber Voraussetzung für die erfolgreiche Analyse, wenn keine Anhaltspunkte für die Art des aufgenommenen Mittels gegeben sind. Wir haben deshalb versucht, uns Vergleichssubstanzen zu schaffen, einmal aus Vergiftungsfällen, dann durch Chromsäureoxydation, Ascorbinsäureoxydation, Biotransformation und Synthese. In manchen Fällen ist es gelungen, die entsprechenden Keto- bzw. Oxyderivate zu bekommen, bei anderen wieder hatten wir bisher keinen Erfolg. Ringspaltprodukte lassen sich verhältnismäßig leicht

nach dem Vorgehen von ASPELUND u. SKOGLUND aus Barbitalen darstellen, was wir bei einer Reihe von Derivaten bisher durchgeführt haben. Acetureide sind die praktisch wichtigsten Ringspaltprodukte, während die Malonursäuren eine wenig beständige Vorstufe darstellen. Besonders aussichtsreich scheint die Oxydation aromatischer Substanzen mit Ascorbinsäure unter Anwesenheit von Eisen-II-Ionen in komplexer Form zu sein, wie unsere ersten Versuche in dieser Richtung zeigten. Nach BRODIE u. Mitarb. wird mit diesem Oxydationsmodellsystem gerade der Eingriff am Molekül nachgeahmt, der in vivo zu beobachten ist. *Damit ist also ein Weg für die gezielte Darstellung von Biotransformationsprodukten gezeigt, der einfacher sein dürfte als der chemisch präparative Prozeß.* Er kann vielleicht auch bei fraglichen Vergiftungsfällen mit neueren Präparaten beschriftet werden, wenn noch keine Stoffwechselprodukte dieser Substanz bekannt sind.

Zusammenfassung

Die meisten Schlafmittelvergiftungen entstehen durch Aufnahme barbitursäurehaltiger Präparate. *Der intravitale Abbau* oder besser gesagt die im Organismus erfolgende oxydative Entgiftung führt bei den meisten Barbitalen zum Auftreten charakteristischer Umwandlungsprodukte, die häufig überwiegend (z. B. bei Phanodorm) oder allein (z. B. bei Medomin) in den Körperflüssigkeiten und -organen nachgewiesen werden können. Die Kenntnis dieser Veränderungen ist für eine erfolgversprechende toxikologische Analyse Voraussetzung. Im ersten Teil der Arbeit wurde daher ein Überblick über den derzeitigen Stand der Kenntnisse auf dem Gebiet der intravitalen Umwandlungsvorgänge von Barbitalen gegeben. Gegenüber zahlreichen tiereperimentellen Ergebnissen sind die Vorgänge im menschlichen Körper noch weniger bekannt. Es ist zu erwarten, daß mit den in der letzten Zeit verfeinerten modernen analytischen Methoden weitere experimentelle Beiträge zu diesem Fragenkomplex erscheinen und daß auch zunehmend bei Vergiftungsfällen Einblicke in spezifisch menschliche Abbau- und Ausscheidungsverhältnisse gewonnen werden. Die tabellarische Zusammenstellung der wichtigsten Daten soll den Überblick erleichtern.

Die Umwandlungsprodukte der Barbitale sollten in vermehrtem Maße bei der forensisch-toxikologischen Analyse berücksichtigt werden.

Notwendig ist hierfür aber auch die Kenntnis der *postmortalen Veränderungen* der Gifte und ihrer Stoffwechselsubstanzen. Die in vitro möglichen Hydrolysen, die den Barbitursäurering vorwiegend zu Acetureiden, schließlich aber auch bis zur substituierten Essigsäure aufspalten, könnten auch bei der Fäulnis und Alterung von Körperflüssigkeiten auftreten. Unsere Untersuchungsergebnisse zeigen, daß im asservierten Harn noch nach 2 Jahren die unveränderte Substanz

(z. B. bei Veronal, Luminal, Phanodorm) zu finden ist und daß nur ein kleiner Teil im ammoniakalischen Milieu hydrolytisch aufgespalten wird. Acetureide wurden von uns nie in vivo, sondern lediglich bei experimenteller Fäulnis gefunden. Einige leicht zersetzliche Barbitale (Evipan, Stadadorm, Eunarcon) entziehen sich bei Fäulnis dem Nachweis.

In der Leiche ist der Nachweis abhängig von der Art der Substitution des Barbitals, also von dem speziellen Präparat. Abbau und Ausscheidung verlangen sehr empfindliche Nachweismethoden, die zudem bei gefaultem Untersuchungsmaterial erst nach durchgreifender Reinigung und bei Wirkstoffgemischen nach sorgfältiger Trennung angewendet werden können. Hier ist besonders wichtig, daß *Oxydationsprodukte* mindestens ebenso fäulnisstabil zu sein scheinen wie die Ausgangssubstanzen, daß sie besser wasserlöslich sind und sich am besten mit Essigester extrahieren lassen.

Die in biologischem Material nach dem Tode auftretenden *Bakterien* scheinen Barbitale nicht zersetzen zu können. Andererseits wird auch das Bakterienwachstum durch Barbitale in biologischem Material nicht gehemmt.

Entscheidend für den Erfolg der toxikologisch-chemischen Analyse ist in erster Linie die Endkonzentration der Barbitale und ihrer Umwandlungsprodukte in den zur Untersuchung gelangenden Körperflüssigkeiten oder -organen. Bei mehrtägigem Verlauf einer Barbitatvergiftung kann sie auf Null abgesunken sein.

In zweiter Linie aber hängt das Ergebnis von den *Methoden* ab, mit denen untersucht wird. Wegen der großen Bedeutung der Auswahl geeigneter Methoden haben wir die gebräuchlichen Verfahren kritisch referiert und versucht, zur Verbesserung der analytischen Möglichkeiten beizutragen.

Durch *fraktionierte Vakuumsublimation* in einem einfachen Gerät gelingt in einem Arbeitsgang die quantitative Reinigung und Trennung von Inhaltsstoffen der Rohextrakte. Mit Hilfe *kristalloptischer Methoden* sind sehr kleine Mengen kristallisierter Substanzen zu identifizieren, während die *papierchromatographische Untersuchung* mehr den Rang einer empfindlichen orientierenden Vorprobe hat. *Mikroschmelzpunktsbestimmungen* und *Schmelzpunktsbestimmungen der Gemische* sind immer anzustreben, aber bei den kleinen Ausbeuten aus biologischem Material selten möglich und bereits bei geringer Verunreinigung empfindlich gestört. Gruppenspezifisch sind weitgehend die *Kobalt-Amin-Reaktionen* und die *spektrophotometrische Messung der UV-Absorption*, präparatespezifisch kann dagegen bei großer Empfindlichkeit und geringer Anfälligkeit gegen Verunreinigungen die Bildung von *Schwermetallhalogenkomplexen* bei Berücksichtigung ihrer gut meßbaren kristalloptischen Konstanten sein. Ein empfindlicher (2–3 γ) einfacher *Bromnachweis*

erleichtert die Unterscheidung zwischen bromhaltigen und bromfreien Barbitalen. Schließlich sind Vergleichssubstanzen notwendig, für deren Herstellung mehrere Verfahren genannt und untersucht wurden. Besondere Erwähnung verdient die *Oxydation mit Ascorbinsäure* nach BRODIE zur Gewinnung der in vivo auftretenden Substanzen und die *hydrolytische Spaltung* nach ASPELUND u. SKOGLUND für die Darstellung von Ringspaltprodukten, die postmortal und in vitro gebildet werden können. Ausführlich wird über die genannten Verfahren an anderer Stelle berichtet.

Mit den genannten Nachweismethoden ist in vielen Fällen sowohl im Rahmen der klinischen Diagnostik mit dem hierbei gebotenen geringen Zeitaufwand wie auch bei der forensisch-toxikologischen Analyse eine Erkennung von Art und Menge des oder der aufgenommenen Barbitale möglich, auch wenn nur wenig Untersuchungsmaterial zur Verfügung steht.

Die Wirkungsart und -dauer der Barbitale ist je nach Substitution des Barbitursäurerings großen Schwankungen unterworfen, die im Vergiftungsverlauf auch zum Ausdruck kommen. *Der Nachweis des einzelnen Barbitals über die Gruppendiagnostik hinaus ist deshalb sowohl für klinische wie für gerichtsmedizinische und kriminalistische Zwecke notwendig.*

Literatur

- ADEBAHR, G.: Anatomische Befunde bei Schlafmittelvergiftung. Frankfurt. Z. Path. **67**, 485 (1956). — ALGERI, E. J., and A. J. MCBAY: The identification of pentobarbital by paper chromatography in a medicolegal death. New Engl. J. Med. **248**, 423—424 (1953). — ALGERI, E. J., and J. T. WALKER: Paper chromatography for identification of the common Barbiturates. Amer. J. clin. Path. **22**, 37 (1952). — ASPELUND, H., u. L. SKOGLUND: Die Beständigkeit der Natriumsalze einiger Schlafmittel der Barbitursäurereihe in Lösung. Acta Acad. aboensis **10**, 10 (1937). — AUTHRENIETH, W., u. K. H. BAUER: Die Auffindung der Gifte und stark wirkender Arzneistoffe. Dresden u. Leipzig: Theodor Steinhoff 1943. — AWE, W., u. W. WINKLER: Zur Kenntnis der Zwikkerschen Reaktion. Arzneimittelforsch. **5**, 578 (1955). — BAEYER, A. V.: Untersuchung über die Harnsäuregruppen. Liebigs Ann. **127**, 199 (1863); **130**, 139 (1864). — BALÁSZ, J.: Schlafmittelvergiftungen. Samml. Vergiftungsf. **5**, C 26 (1934). — BAUER, K. H., u. H. MOLL: Die organische Analyse. Leipzig: Akademische Verlagsgesellschaft 1954. — BAUR, H.: Der bewußtlose Patient mit exogener Intoxikation. Kurse ärztl. Fortbild. **5**, 243 (1955). — BEHRENS, M., u. A. FISCHER: Zerlegung von Stoffgemischen und Identifizierung von chemischen Substanzen durch Verdampfung und Kondensierung in einem Wärmegradienten. Naturwissenschaften **41**, 1 (1954). — BLOCK, W., u. I. EBIOT: Zum Stoffwechsel radioaktiv markierter Barbiturate und Thiobarbiturate. I. Mitt. Ausscheidung der Radioaktivität. Arzneimittelforsch. **9**, 572 (1957). — BOEDECKER, F., u. H. LUDWIG: Über Noctal und Pernocton. III. Verhalten im Organismus. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. **139**, 353 (1929). — BRANDSTÄTTER, M.: Zur Identifizierung von Barbitursäurederivaten. Mikrochemie **38**, 68 (1951). — BRODIE, B. B.: The fate of pentobarbital in man and dog and a method for its

estimation in biological material. *J. Pharmacol. exp. Ther.* **109**, 26—34 (1953). — BRODIE, B. B., J. AXELROD, SHORE and S. UDÉN-FRIEND: Ascorbic acid in aromatic hydroxylation. I. A model system for aromatic hydroxylation. *J. Biochem. (Tokyo)* **208**, 731 (1954). — BURMESTER, K.: Eine papierchromatographische Methode zum Nachweis kleinster Barbituratmengen im Urin mit weitgehender Unterscheidungsmöglichkeit der einzelnen Barbitursäureschlafmittel. *Diss. Hamburg* 1955. — BUSH, M. T., T. C. BUTLER and H. L. DICKSON: The metabolic fate of 5-(1-cyclohexen-1-yl) 1,5-dimethyl barbituric acid (Hexobarbital, Evipal) and of 5-(1-cyclohexen-1-yl)-5-methyl barbituric acid (Nor-Evipal). *J. Pharmacol. exp. Ther.* **108**, 104 (1953). — BUTLER, T. C.: Quantitative studies of the metabolic fate of mephobarbital (n-methylphenobarbital). *J. Pharmacol. exp. Ther.* **106**, 235 (1952). — Further studies of metabolic removal of alkyl groups from nitrogen in barbituric acid derivatives. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **84**, 105 bis 108 (1953). — Metabolic oxydation of phenobarbital to p-hydroxyphenobarbital. *Science* **120**, 494 (1954). — The metabolic hydroxylation of phenobarbital. *J. Pharmacol. exp. Ther.* **116**, 326 (1956). — BUTLER, T. C., and M. T. BUSH: The metabolic fate of N-methyl-barbituric acids. *J. Pharmacol. exp. Ther.* **65**, 205 (1939). — BUTLER, T. C., D. MAHAFFEE and C. MAHAFFEE: The role of the liver in the metabolic disposition of mephobarbital. *J. Pharmacol. exp. Ther.* **106**, 364 (1952). — BUTLER, T. C., C. MAHAFFEE and W. J. WADELL: Phenobarbital: studies of elimination, accumulation, tolerance and dosage schedules. *J. Pharmacol. exp. Ther.* **111**, 425—435 (1954). — CAMERON, G. R., and G. S. W. DE SAAEM: The effect of liverdamage on the action of some barbiturates. *J. Path. Bact.* **48**, 49 (1939). — CARRINGTON, A. C., and G. RAVENTÓS: Kemithal: A new intravenous anesthetic. *Brit. J. Pharmacol.* **1**, 215 (1946). — COMMEREILL, C., u. K. SOEHNING: Schlafmittelvergiftungen in Hamburg (1945—1948). *Samml. Vergiftungsf.* **14**, 92 (1952). — COOPER, J. R., u. B. B. BRODIE: Zit. TAKARATAKE. — CUREY, A. S.: A note on the paperchromatographic separation of phenobarbitone metabolites. *J. Pharm. (Lond.)* **7**, 604 (1955). — DEININGER, R.: Papierchromatographischer Nachweis der Barbitursäuren. *Arzneimittel-Forsch.* **5**, 472 (1955). — DIETZ, W.: Untersuchungen über Nachweis und Abbau von Thiobarbituraten. *Arzneimittel-Forsch.* **7**, 413 (1956). — DONATELLI, L.: Narcosi e narcotici Barbiturici. Napoli 1954. — DORFMAN, A., and L. R. GOLDBAUM: Detoxification of barbiturates. *J. Pharmacol. exp. Ther.* **90**, 330 (1947). — DYKE, H. B. v., J. V. SCUDI u. D. L. TABERN: The excretion of N^{15} in the urine of dogs after the administration of labeled pentobarbital. *J. Pharmacol. exp. Ther.* **90**, 364 (1947). — FABRE, R.: Etude de la fixation des dérivés barbituriques sur les glandes endocrines. *C. R. Soc. Biol. (Paris)* **116**, 280 (1934). — FAHR, W.: *Diss. Erlangen* 1954. — FISCHER, H.: Schlafmittel. In *Handwörterbuch der gerichtlichen Medizin und naturwissenschaftlichen Kriminalistik* von F. v. NEUREITER, F. PIETRUSKY u. E. SCHÜTT. Berlin: Springer 1940. — FISCHER, R.: Der toxikologische Nachweis von Schlafmitteln. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **277**, 305 (1939). — FRETWURST, F.: Abbau von Natrium-barbituraten in wäßriger Lösung bei 37° C. *Arzneimittelforsch.* **8**, 44 (1958). — FRETWURST, F., J. HALBERKANN u. F. REICHE: Phandorm und seine Wiederausscheidung im Harn. *Münch. med. Wschr.* **1932**, 1429. — Über das Allional als Schlafmittel und die Wiederausscheidung seiner Barbitursäurekomponente, des Numals durch den Harn. *Münch. med. Wschr.* **1930**, 1401. — FRITSCHER, R.: Über Medomin, ein neues Schlafmittel. *Praxis* **31**, 740 (1942). — GADAMER, J.: *Lehrbuch der chemischen Toxikologie und Anleitung zur Ausmittelung der Gifte*, 2. Aufl. Göttingen 1924. — GLET, E.: Über den Verbleib des Kurznarkotikums „Eunarcen“ im Organismus. *Klin. Wschr.* **1937**, 456. — GOLDBACH, H. J., u. R. OFFER-SCHAUM: Bemerkungen zu der Arbeit von W. PAULUS: Der qualitative

- Barbituratnachweis in der forensischen Praxis. *Mikrochemie* **30**, 263 (1952). — GOLDSCHMIDT, S., u. R. WEHR: Der Metabolismus von Veronal. *Z. physiol. Chem.* **308**, 9 (1957). — GONZALES, A. TH., M. VANCE, M. HELPERN u. CH. J. UMBERGER: *Legal medicine pathology and toxicology*, 2. Aufl. New York: Appleton-Century-Crofts 1954. — GOODMAN, L., and A. GILMAN: *The pharmacological basis of the therapeutics*, 2. Aufl. New York: Macmillan & Co. 1956. — GREINER, u. FRIEDRICH: *Chem. Fabrik* **1**, 91 (1928); **2**, 90 (1929). GRIEG, A.: Paperchromatographic separation of barbiturates. *Nature (Lond.)* **170**, 845 (1952). — GROTE, F.: Zur Behandlung der Schlaflosigkeit. Untersuchungen über das neue Schlafmittel Medomin. *Schweiz. med. Wschr.* **1942**, 1333. HAAS, W.: Kristalloptische Untersuchungen. *Emich-Festschrift 1930*. — Über Vakuummikrosublimation synthetischer Arzneistoffe und Identifizierung der Sublimate auf kristalloptischem Wege. Diss. Zürich 1930. — HALBERKANN, J., u. F. REICHE: Über die Ausscheidung einiger viel verwendeter Barbitursäureverbindungen mit dem Urin. *Münch. med. Wschr.* **1927**, 1450. — HAMBOURGER W. E.: Die unterschiedlose Anwendung von Barbituraten. II. Analyse von Krankenhausangaben. *J. Amer. med. Ass.* **114**, 2015 (1940). — HANDORF, H.: Ein neues Prinzip zum Nachweis der Veronalgruppe. Kritische Beiträge zur Diagnose der Veronalintoxikation. *Z. ges. exp. Med.* **28**, 56 (1922). — HAYASHI, O., and A. KORNBERG: Metabolism of cytosine, thymine, uracil and barbituric acid by bacterial enzymes. *J. biol. Chem.* **197**, 717 (1952). — HEISE, E., u. K. H. KIMBEL: Nachweis und quantitative Bestimmung von Thiobarbitursäurederivaten. *Arzneimittel-Forsch.* **5**, 149 (1955). — HELWIG, A.: Das Mikroskop in der Toxikologie. Mainz: Viktor v. Zabern 1865. — HENDRYCH, F.: Veramon-Vergiftungen. *Samml. Vergiftungen*. **5**, C77 (1934). — HERWICK, R. P.: The determinatin of barbituric acid derivatives in urine and tissues. *Arch. int. Pharmacodyn.* **45**, 160 (1933). — HIRSCHFELDER, A. D., and V. G. HAURY: Effect of nephrectomy on duration of action of barbiturates. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **30**, 1059 (1933). — HOFFMANN, K., J. KEBBLE u. H. J. SCHMID: Über die Synthese einiger Glutarsäureimide. *Helv. chim. Acta* **40**, 387 (1957). — HUANG, T.-Y.: The identification of derivatives of barbituric acid by x-ray analysis. Teil I, II u. III. *Acta pharm. int. (Kbh.)* **2**, 95 (1951). — ITALIE, L. v., u. A. J. STEENHAUER: Mikrochemische Erkennung einiger Barbitursäureverbindungen. *Mikrochemie. Emich-Festschrift 1930*, S. 166. — JANUS, A.: Vakuumsublimation mit dem Wärmegradienten von M. BEHRENS. Diss. Erlangen 1956. — JATZEKOWITZ, H.: Ein klinisches Verfahren zur Bestimmung von basischen Suchtmitteln im Harn. *Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem.* **1953**, 292. KAISER, H.: Beiträge zum toxikologischen Nachweis wichtiger Barbitursäure-derivate unter besonderer Berücksichtigung der Mikrosublimation im Vakuum. Stuttgart: Verlag der Südd. Apothekerzeitung 1932. — KEBBLE, J., u. K. HOFFMANN: Über den biologischen Abbau von Glutarsäureimiden. *Helv. chim. Acta* **39**, 767 (1956). — Über den biologischen Abbau eines Glutarsäureimids. *Experientia (Basel)* **12** (1), 21 (1956). — KELLY, A. R., and F. E. SHIDEMAN: Liver as the major organ involved in the detoxication of thiopental by the dog. *Fed. Proc.* **8**, 306 (1949). — KLEINDORFER, G. B., and J. T. HALSEY: Untersuchung der relativen Wirksamkeit von Avertin, Amytal, Chloral, Dial u. Isopropylallylbarbitursäure als „Basisnarkotika“. *J. Pharmacol. exp. Ther.* **43**, 449 (1931). — KÖNIG, W., u. H. KLUGE: Über den Nachweis von Luminal im Harn. *Chem.-Ztg* **1930**, 451. — KOFLER, L.: Mikroskopische Methoden in der Mikrochemie. *Mikrochem.* **36/37**, 283 (1951). — Mikromethoden zur Kennzeichnung organischer Stoffe und Stoffgemische. In: HOPPE-SEYLER/THIERFELDER: *Handbuch der physiologischen und pathologisch-chemischen Analyse*, 10. Aufl., Bd. I, Teil 1, S. 285. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1953. — KOFLER, L., u. A. KOFLER: Thermomikromethoden.

Weinheim: Verlag Chemie 1954. — KOHN-ABREST, E., H. VILLARD et L. CAPUS: Présence des sulfocyanures dans l'organisme humain. Transformation post mortem du véronal, dial, gardenal en composés cyanhydriques. Conséquences en toxicologie. C. R. Acad. Sci (Paris) **190**, 281—284 (1930). — KOPFANYI, TH.: Essential elimination of sodium cyclohexenyl-ethyl-barbiturate (Medomin) in rabbits. J. Amer. Ass. sci. **1955**. — Acute barbiturate poisoning. J. forensic Med. **4**, 65 (1957). — KOPFANYI, TH., M. W. GREEN and C. R. LINEGAR: Note on the behavior of sulfonamids in the cobaltcolor tests for barbiturates. J. Amer. pharm. Ass. **30**, 246 (1941). — KOPFANYI, TH., u. S. KEOP: Studies on barbiturates VI. The elimination of isomylethylbarbituric acid (Amytal) and n-butyl-ethyl-barbituric acid (Neonal). J. Pharmacol. exp. Ther. **52**, 87 (1934). — KOZELKA, F. L., D. E. NELSON u. H. J. TATUM: A method for the determination of barbituric acid derivatives in tissues and body fluids. J. Pharmacol. exp. Ther. **67**, 71 (1939). — KRAUTWALD, A.: Wirkung und Verhalten von Phanodorm und Noctal bei chronischer Zufuhr. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmac. **186**, 513 (1937). — KÜHN, A.: Studien über den Veronalnachweis im Harn. Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med. **13**, 115 (1929). — LANG, W., u. H. STEPHAN: Über die mikrochemische Identifizierung von Schlafmitteln in der toxikologischen Praxis. Süddtsch. Apoth.-Ztg **90**, 739 (1950). — LARA, F. J. S.: On the decomposition of pyrimidines by bacteria. J. Bact. **64**, 271, 279 (1952). — LAVES, W.: Zit. WEINIG. — LESCHKE, E.: Fortschritte in der Erkennung und Behandlung der wichtigsten Vergiftungen. Münch. med. Wschr. **1931 II**, 1600. — LEVI, L., and C. E. HUBLEY: Detection and identification of clinically important barbiturates. Analyst. Chem. **28**, 1591 (1956). — LINDEPAINTER, E.: Mikroskopische Untersuchungen an polymorphen Substanzen. Mikrochem. **27**, 21 (1939). — LUDWIG, H.: Über die „Giftigkeit“ der Barbitursäuren. Ärztl. Praxis **6** (15), 7 (1954). — LÜDY-TENGER, F.: Einige mikrochemische Identitätsreaktionen für die pharmazeutische Praxis. Pharm. Acta Helv. **9**, 385 (1944). — LUNDY, J. S.: Intravenous Anaesthesia. Anesth. and Analg. **9**, 210 (1930). — LUNDY, J. S., and A. E. OSTERBERG: Review of the literature on the derivatives of barbituric acid. Chemistry, pharmacology, clinical use. Proc. Mayo Clin. **4**, 386 (1929). — MADSEN: Zit. ASPELUND u. SKOGLUND. — MANZ, R.: Tod nach Einnahme von Optalidon bei chronischer Myocarditis. Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med. **34**, 380 (1941). — MARK, L. C.: Fate of pentothal in man. Fed. Proc. **8**, 318 (1949). — MARZI, R.: Einiges über 214 Vergiftungsfälle mit Schlafmitteln der Barbitursäurereihe. Samml. Vergiftungsf. C **51**, 3 (1939). — MARTIN, S. J., H. C. HERRLICH u. B. B. CLARK: The effect of various tissues on the detoxification of evipal in the dog. Anesthesiology **1**, 153 (1940). — MASSON, G. M. C., and E. BELAND: Influence of the liver and the kidney on the duration of anesthesia produced by barbiturates. Anesthesiology **6**, 483 (1945). — MAYNERT, E. W.: Aethyl-(3-hydroxyisoamyl)-barbitursäure als Hauptausscheidungsprodukt von Amytal. J. biol. Chem. **195**, 397 (1952). — MAYNERT, E. W., and J. M. DAWSON: Ethyl-(3-hydroxy-1-methyl-butyl)-barbituric acids as metabolites of pentobarbital. J. biol. Chem. **195**, 389 (1952). — MAYNERT, E. W., and H. B. VAN DYKE: The metabolism of barbiturates. Pharmacol. Rev. **1**, 217 (1949). — The metabolic fate of pentobarbital. J. Pharmacol. exp. Ther. **93**, 174 (1950). — MAYNERT, E. W., and L. LOSIN: The metabolism of butobarbital (Butisol) in the dog. J. Pharmacol. exp. Ther. **115**, 275 (1955). — MICHAELIS, T.: Zit. WEINIG. — MOHRSCHULZ, W.: Versuche zur papierchromatographischen Reinigung von Schlafmittelgiften im Urin. Arch. Pharm. (Weinheim) **239**, 508 (1956). — MOLLE, B.: Zit. A. HOFMANN, Über Ausscheidung des Veronals bei chronischem Veronalgebrauch. Diss. Gießen 1906. — MOLLE, B., u. H. KLEIST: Veronal. Arch. Pharm. (Weinheim) **242**, 401 (1904). — MONOD, J., et E. WOLLMANN: L'inhibition de la

croissante et de l'adaptation enzymatique chez les bactéries infectées par le bactériophage. *Ann. Inst. Pasteur* **73**, 937 (1947). — MOUSEL, L., and J. S. LUNDY: The role of the liver and the kidney from the standpoint of the anesthetist. *Anesthesiology* **1**, 40 (1940). — MURPHY, W. S., and T. KOPFANYI: Effect of barbiturates in experimental nephrosis. *J. Pharmacol. exp. Ther.* **52**, 70 (1934). — NIELSEN: *Zit. ASPELUND u. SKOGLUND*. — NITO, G. DE: Synergisierung der Magnesium- und Barbitursäurenarkose durch Acetylcholin und Ergotamin. *Boll. Soc. ital. Biol. sper.* **12**, 240—42 (1937). — NOLTE, E.: Über den Nachweis von Luminal. *Pharm. Z.* **65**, 320 (1920). — OETTEL, H.: Luminalvergiftungen und Luminalnachweis. *Samml. Vergiftungsf.* **6** (A 483), 43 (1935). — Die approximative Schnellbestimmung des Barbitatgehaltes im Harn und in Arzneimitteln. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **274**, 1 (1936). — PALMIERI, V. M., et C. ROMANO: La chromatographie de partage supapier. *Acta med. leg. soc. (Liège)* **6**, 239 (1953). PAULUS, W.: Der qualitative Barbituratnachweis in der forensischen Praxis. *Mikrochemie u. Mikrochim. Acta* (Wien) **38**, 566 (1951); **39**, 266 (1952). — PAULUS, W., u. O. FRIBILLA: Die Bedeutung des quantitativen Barbituratnachweises in der Muskulatur bei Schlafmittelvergiftungen. *Samml. Vergiftungsf.* **14**, 284 (1953). — Spektrophotometrische Messungen zur Kobaltreaktion der Barbiturate. *Arzneimittel-Forsch.* **3**, 478 (1953). — Die Veronalausscheidung bei Gesunden unter verschiedenen Bedingungen und bei Herz- und Nierenkranken. *Arch. Toxikol.* **15**, 60 (1954). — PFEL, E., u. H.-J. GOLDBACH: Die Mikrobestimmung der Barbiturate. *Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem.* **302**, 263 (1955). — PFEL, E., u. G. HÜBNER: Der Nachweis von Barbituraten. *Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem.* **296**, 225 (1954). — PRATT, T. W., H. W. VANLANDINGHAM, E. E. TALLEY, J. M. NELSON u. E. O. JOHNSON: Studies of the liver function of dogs. *Amer. J. Physiol.* **102**, 148 (1932). — PULVER, R.: Der chemische Abbau von Medomin im Organismus Schweiz. med. Wschr. **1943**, 124. — RAVENTÓS, J.: Method for the estimation of barbituric acids and thiobarbituric acids in biological materials. *Brit. J. Pharmacol.* **1**, 210 (1946). — The distribution in the body and metabolic fate of barbiturates. *J. Pharmacol. Chemother.* **1**, 217 (1954). — REICHE, F., u. J. HALBERKANT: Über Curral und seine Wiederausscheidung mit dem Harn. *Münch. med. Wschr.* **1929**, 235. — RILEY, R. F., R. F. KRAUSE, L. T. STEADMAN, F. E. HUNTER and H. C. HODGE: Color reaction of barbiturates. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **45**, 424 (1940). — ROBBINS, B. H., J. H. BAXTER and O. G. FITZHUGH: Studies of cyclopropane. The effect of morphine, barbital and amyltal upon the concentration of cyclopropane in the blood required for anesthesia and respiratory arrest. *J. Pharmacol. exp. Ther.* **65**, 136 (1939). — ROBINSON, C. C.: Preliminary of improved hypnotic and sedative due to synergistic action of calcium with phenobarbital. *J. Indiana Med. Ass.* **28**, 662 (1935). — ROTH, L. J., E. LEIFER, J. R. HOGNESS and W. H. LANGHAM: The metabolism of radioactive pentobarbital in mice. *J. Viol. Chem.* **178**, 963 (1949). — ROTONDARO, F. A.: The separation and determination of phenobarbital in solutions. *J. Ass. agric. Chem.* **23** (1940). — ROWBOTHAM, S.: Barbiturates as basal hypnotics. *Lancet* **1931**, 439. — RUHKOFF, H.: Über die Hydrolyse substituierter Barbitursäuren. *Ber. dtsh. chem. Ges.* **1940 II**, 938. — SCHMIDT, G.: Kristalloptische Nachweismethoden in der forensischen Toxikologie. *Zeiss-Mitt.* **1**, 95 (1957). — SCHMIDT, G., u. B. AROLD: Über die Nachweisbarkeit von Trapanal (= Pentothal) im Harn. *Arch. Toxikol.* **16**, 50 (1956). — SCHMIDT, G.: Papierchromatographischer Bromnachweis im Harn. Noch unveröffentlicht. — SCHMIDT, O.: *Zit. bei D. LORKE*, Postmortale p_{H} -Messungen an der Oberfläche und in der Tiefe tierischer Organe. *Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med.* **42**, 173 (1953). — SCHNELLER, J.: Das Luminal und sein gerichtsarztlicher Nachweis. *Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med.* **7**, 259 (1926). — SCHWENKER, G.: Ein Beitrag zur Kenntnis der

Reaktion von 5,5-disubstituierten Barbitursäuren mit Kobalt (II)-Salzen und Aminen in organischen Lösungsmitteln. Diss. Techn. Hochschule Karlsruhe 1956. — SEIFERT, R.: Papierchromatographische Erfassung einiger wichtiger Barbitursäurederivate. *Arzneimittel-Forsch.* **7**, 413 (1956). — SHONLE, H. A., A. K. KELTCH, G. F. KEMPF and E. E. SWANSON: The question of elimination of barbituric acid derivatives in the urine with special reference to isomylethyl barbituric acid (sodium amytal) and 1-methyl-butyl ethyl barbituric acid (pentobarbital sodium). *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **49**, 393 (1933). — SPECHT, W., u. E. KOOTZ: Die Grenze der mikrochemischen Nachweisbarkeit von Veronal in faulendem Organmaterial. *Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med.* **37**, 346 (1943). — STAS, J. S.: Recherches médico-légales sur la nicotine, suivies de quelques considérations sur la manière générale des déceler les alcalis organiques dans le cas d'empoisonnement. *Bull. Acad. roy. Méd. Belg.* **11**, 202—313 (1851). — STOLL, U.: Über Ätiologie, Pathogenese und Klinik der Harninfektionen mit *Bacterium Proteus*. Diss. Marburg 1950. — STORMONT, M. F., J. LAMPE and O. W. BARLOW: Ein Vergleich der Praemedikationsmenge mehrerer Barbitursäurederivate in Beziehung zur Lachgasanaesthesia. *J. Pharmacol. exp. Ther.* **39**, 165 (1930). — SUNSHINE, I.: The incidence of barbiturate intoxication observed at the Cuyahoga County Coroner's Office. *J. forensic Sci.* **1**, 109 (1956). — SUNSHINE, I., and E. HACKETT: Chemical findings in cases of fatal barbiturate intoxications. *J. forensic Sci.* **2**, 149 (1957). — TAKABATAKE, E.: The in vitro metabolism of ethylhexabital by rat liver slices. *Pharm. Bull. (S. Francisco)* **3**, 398 (1955). — TATUM, A. L.: The present status of the barbiturate problem. *Physiol. Rev.* **19**, 472 (1939). — TATUM, A. L., D. E. NELSON and F. L. KOZELKA: A study of the effects of morphine and of carbon tetrachloride on the rate of disappearance of ethylisomyl barbituric acid. *J. Pharmacol. exp. Ther.* **72**, 123 (1941). — TAYLOR, J. D., R. K. RICHARDS and D. L. TABERN: Metabolism of S^{35} thiopental (pentothal). *J. Pharmacol. exp. Ther.* **104**, 93 (1952). — TITUS, E., and H. WEISS: The use of biologically prepared radioactive indicators in metabolic studies; metabolism of pentobarbital. *J. biol. Chem.* **214**, 807 (1955). — TOCHINO, J.: Studies of 5-cyclohexenyl-1,5-dimethyl-barbituric acid (Evipan). *Wakayama med. Rep.* **3**, 27 (1956). — 3 weitere Arbeiten in japanischer Sprache. *Ztschr. nicht bekannt*, 1956. Englische Titel: Oxydation of barbituric acid derivatives with model ascorbic acid system. — The relation between the metabolism of cyclopan and ascorbic acid. — Studies of 5-cyclohexenyl-1,5-dimethyl barbituric acid. The II. report with special reference to its metabolism. — TSUKAMOTO, H., E. TAKABATAKE and A. TOSHIHIKO: Metabolism of drugs. V. Excretion rate of a metabolite of ethylhexabital. *Pharm. Bull. (S. Francisco)* **3**, 459 (1955). — TSUKAMOTO, H., and A. YAMAMOTO: The metabolic fate of p-aminosalicylic acid in the rabbit. *Pharm. Bull. (S. Francisco)* **3**, 427 (1955). — TSUKAMOTO, H., and H. YOSHIMURA: The metabolic fate of methylhexabital (5-cyclohexenyl-3,5-dimethylbarbituric acid). *Pharm. Bull. (S. Francisco)* **3**, 397 (1955). — TSUKAMOTO, H., H. YOSHIMURA and S. TOKI: The metabolic fate of ethylhexabital (5-cyclohexenyl-5-ethyl-barbituric acid). *Pharm. Bull. (S. Francisco)* **3**, 239 (1955). — TURFITT, G. E.: The identification of the clinically important barbiturates. *Quart. J. Pharm.* **21**, 1 (1948). — UMBERGER, C. J.: In Gonzales, Nance, Helpfer, Umberger. — WEESE, H.: Pharmakologie des intravenösen Kurznarkotikums Evipan-Natrium. *Dtsch. med. Wschr.* **1953**, 47. — WEINIG, E.: Gerichtliche Vergiftungslehre. In *Lehrbuch der gerichtlichen Medizin* von A. PONSOLD. Stuttgart: Georg Thieme 1957. — Die Nachweisbarkeit von Giften in exhumierten Leichen. *Vortr. anläßl. der Jverslg der Dtsch. Ges. für Gerichtl. u. Soc. Med.*, Heidelberg, 1957. — WEINIG, E., u. H. JAHN: Die kriminalistische Bedeutung der Ausscheidung von Arzneimitteln im Schweiß. *Dtsch. Z. ges.*

gerichtl. Med. **43**, 370 (1954). — WEINIG, E., u. G. SCHMIDT: Über die Ausscheidung von Arzneimitteln im Schweiß und deren Nachweis in Körperwäsche. Kriminalwissenschaft, Beil. z. Kriminalistik H. 3/54. — WEINIG, E., u. W. SCHWED: Alkohol-Barbiturat-Synergismus. Fortsch. Med. **74**, 497 (1956). — WINCHELL, A. N.: The optimal properties of organic compounds. New York: Academic Press 1954. — WINTERS, W. D., E. SPECTOR, D. P. WALLACH and F. E. SHIDEMAN: Identification of pentobarbital as a product of the in vitro metabolism of thiopental. Fed. Proc. **14**, 395 (1955). — ZWIKKER, H.: Het aantoonen en het afzonderen von barbitalen bij het toxicologisch onderzoek. Pharm. Weekbl. **68**, 975 (1930). — Recherches et isolement des barbitales dans les expertises toxicologiques. J. Pharm. Chim. (Paris) **19**, 189 (1934).

Privatdozent Dr. med. GEORG SCHMIDT, Erlangen,
Institut für gerichtliche Medizin und Kriminalistik der Universität

Hinweise für Autoren

Die in deutscher, englischer, französischer oder italienischer Sprache abgefaßten Manuskripte werden in Maschinenschrift auf einseitig beschriebenen Blättern satzfertig erbeten. Der Text ist so kurz wie möglich zu fassen. Am Ende der Arbeit soll eine kurze Zusammenfassung gegeben werden.

Im Text ist bei der Bezugnahme auf eine andere Arbeit jeweils der betreffende Autorennamen zu nennen. Die Literaturangaben sind am Schluß der Arbeit nach den Autorennamen alphabetisch anzuordnen und nicht zu nummerieren; nur wenn verschiedene Arbeiten desselben Autors zitiert werden, ist an der betreffenden Stelle im Text eine in Klammern gesetzte I, II bzw. III hinter dem Autorennamen einzufügen. Die gleichen Zahlen stehen dann im Literaturverzeichnis, ebenfalls in Klammern gesetzt, vor der betreffenden Arbeit.

Literaturangaben sollen bei Zeitschriftenbeiträgen Autorennamen, Titel der Arbeit, Namen der Zeitschrift, Band-, Seiten- und Jahreszahl entsprechend folgendem Beispiel umfassen: HEUBNER, W., u. W. HERTZSCH: Über Bromderivate des Pentaerythrits. Arch. exper. Path. u. Pharmacol. 220, 251—254 (1953); bei Wochenzeitschriften wird die Jahreszahl mit der Angabe des betreffenden Halbjahres in römischen Ziffern vorangestellt, dann folgt die Seitenzahl; Literaturangaben von Büchern sollen den Autorennamen, vollständigen Titel des Buches, gegebenenfalls Auflagenbezeichnung, Seitenzahl, Erscheinungsort, Verlag und Jahreszahl enthalten (z. B. EICHHOLTZ, F.: Lehrbuch der Pharmakologie, 7. Aufl., S. 16. Berlin-Göttingen-Heidelberg, Springer 1951). Die Zeitschriftenabkürzungen sind den „World Medical Periodicals“ zu entnehmen. Bei früheren Arbeiten aus unserer Zeitschrift wird gebeten, wie folgt zu zitieren: Bis Bd. 13, Heft 10 (1944): „Fühner-Wielands Slg. Vergift.fälle“; bei Arbeiten aus Bd. 14, Heft 1—8 (1952—1954): „Slg. Vergift.fälle, Arch. Toxikol.“; ab Bd. 15, Heft 1 (1954): nur „Arch. Toxikol.“. Bei den zitierten Arbeiten vor 1944 ist vor die Angabe der Band-, Seiten- und Jahreszahl noch die Abteilung (A, B oder C) und die Beitragsnummer zu setzen.

Autorennamen und besonders hervorzuhebende Worte, die im Kursivdruck gebracht werden, sind im Manuskript zu unterstreichen. Methodik, Protokolle und weniger wichtige Teile des Textes werden in Kleindruck (Petit) gesetzt.

Die Autoren erhalten von ihren Arbeiten eine Fahnenkorrektur. Es wird gebeten, diese sofort durchzusehen und an Herrn Professor Behrens zurückzusenden. In der Korrektur sollen nur Druckfehler verbessert, jedoch keine inhaltlichen oder stilistischen Änderungen vorgenommen werden. 10% der Satzkosten übersteigende Korrekturkosten müssen den Autoren in Rechnung gestellt werden.

Abbildungen können in der Regel nicht aufgenommen werden.

Herausgeber und Verlag

Allergische Diathese und allergische Erkrankungen

Von Dr. Hugo Kämmerer, Professor der Universität München, ehem. Chefarzt der Inneren Abteilung des Nymphenburger Krankenhauses zu München, und Dr. Hermann Michel, ehem. Oberarzt des Berufsgenossenschaftlichen Unfallkrankenhauses zu Murnau/Obb., wissenschaftlicher Assistent der Medizinischen Universitäts-Poliklinik Marburg/Lahn. Dritte, vermehrte und verbesserte Auflage. Mit 31 Abbildungen. IX, 756 Seiten Gr.-8°. 1956. Ganzleinen DM 98.—

Inhaltsübersicht: A. Allgemeiner Teil (H. Kämmerer). I. Grundlagen der Allergie. II. Allergische Diathese und allergische Disposition. III. Frage der nicht allergischen (isotoxischen) Idiosynkrasien. IV. Sogenannte physikalische Allergie. V. Allergene und Allergengruppen. VI. Allgemeine Diagnostik. VII. Allgemeine Therapie — B. Spezieller Teil (H. Kämmerer). VIII. Allergische Erkrankungen der Respirations Schleimhäute, der Conjunctiva und Cornea. IX. Allergische Erkrankungen der Haut. X. Allergische Erkrankungen des Magen-Darm-Kanals und der Leber. XI. Allergische Erkrankungen des Herz- und Gefäßsystems. XII. Ableitende Harnwege und Nierenkrankheiten. XIII. Allergie bei rheumatischen Erkrankungen und Gicht. XIV. Allergische Erkrankungen des Blutes. XV. Nervenkrankheiten und Allergie. XVI. Schwangerschaftstoxikosen, Operationen. XVII. Einige Nachträge zu den Teilen A und B. XVIII. Testtabelle (Läppchenproben) (H. Michel). — C. Gewerbe-Allergie (H. Michel). XIX. Berufsalergien des Respirationstrakts. XX. Berufsalergische Erkrankungen der Haut. XXI. Berufsalergien anderer Organsysteme. XXII. Nachtrag zu Teil C. — Schluß. — Namen- und Sachverzeichnis.

Seit Erscheinen der zweiten Auflage hat sich das Stoffgebiet und das Schrifttum so erweitert, daß der Umfang des vorliegenden Buches wesentlich zunehmen mußte. Das Buch soll nicht nur dem Praktiker, sondern nicht zum wenigsten auch der klinischen Forschung dienen. Deshalb muß auch in diesem Buch so manches Unsichere und Problematische angeführt und besprochen werden. Zudem wird jeder erfahrene Kliniker, der die Therapieschwierigkeiten veralteter allergischer Zustände, wie gerade vieler Asthmafälle kennt, es begrüßen, wenn ihm verschiedene Wege gezeigt werden, die da und dort einen oder mehrere der erwähnten Autoren zum Ziele führten. Die Hauptaufgabe sehen die Verfasser aber nach wie vor darin, dem nach pathogenetischer Aufklärung seiner Fälle strebenden Kliniker die experimentellen und methodischen Grundlagen zu geben, die ihm den einen oder anderen Symptomenkomplex als allergisch, d. h. auf Antigen-Antikörperreaktionen beruhend erkennen lassen. Aus diesem Grund wurde im allgemeinen Teil eine wesentliche Erweiterung der Kapitel über die theoretischen und experimentellen Grundlagen und die Untersuchungsmethoden notwendig.

Als Mitherausgeber wurde der langjährige klinische Assistent und Mitarbeiter des Verfassers, Dr. Michel, hinzugezogen, der den Abschnitt „Gewerbe-Allergie“ übernahm.

VERLAG VON J. F. BERGMANN / MÜNCHEN

